

Aus der
Psychiatrischen Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Klinische Studien
mit Corticotropin freisetzendem Hormon
bei Patienten mit endogener Depression
und gesunden Vergleichspersonen

von
Ulrich v. Bardeleben

Mainz, 1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der
Psychiatrischen Klinik und Poliklinik
der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

KLINISCHE STUDIEN MIT CORTICOTROPIN FREISETZENDEM
HORMON BEI PATIENTEN MIT ENDOGENER DEPRESSION
UND GESUNDEN VERGLEICHSPERSONEN

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von

Ulrich von Bardeleben
aus Frankenthal

Mainz, 1986

Dekan: Professor Dr. J. Michaelis
1. Gutachter: Professor Dr. Dr. F. Holsboer
2. Gutachter: Professor D . O. Benkert

Tag der Promotion: 14.10.1986

1.	Einleitung	1
2.1.	Untersuchungen zu ACTH- und Cortisol-Sekretion nach hCRH-Gabe bei Normalpersonen und Patienten mit endogener Depression	9
2.1.1.	Einleitung	9
2.1.2.	Methodik	10
2.1.3.	Ergebnisse	16
2.1.4.	Diskussion	21
2.2.	Beziehungen zwischen hCRH- und TRH-Stimulationstests bei Patienten mit endogener Depression und Normalpersonen	24
2.2.1.	Einleitung	24
2.2.2.	Methodik	26
2.2.3.	Ergebnisse	27
2.2.4.	Diskussion	30
2.3.	Durchbrechung der durch Dexamethason induzierten Cortisol-Suppression bei Normalpersonen durch kombinierte Gabe von hCRH und Lysin-Vasopressin	33
2.3.1.	Einleitung	33
2.3.2.	Methodik	33
2.3.3.	Ergebnisse	36
2.3.4.	Diskussion	40
2.4.	Kombinierte hCRH-DST-Tests bei Patienten mit endogener Depression	44
2.4.1.	Einleitung	44
2.4.2.	Methodik	45
2.4.3.	Ergebnisse	46
2.4.4.	Diskussion	55
2.5.	Auswirkungen von hCRH-Gabe auf Schlaf-EEG-Parameter sowie Cortisol- und Wachstumshormon-Sekretion im Schlaf bei Normalpersonen	58
2.5.1.	Einleitung	58
2.5.2.	Methodik	59
2.5.3.	Ergebnisse	64
2.5.4.	Diskussion	69

3.	Zusammenfassung	73
3.1.	Einleitung	73
3.2.	Untersuchungsziele	76
3.3.	Durchführung und Ergebnisse der Studien	77
3.3.1.	Studie I	77
3.3.2.	Studie II	79
3.3.3.	Studie III	80
3.3.4.	Studie IV	81
3.3.5.	Studie V	83
3.4.	Schlußbemerkung	84
4.	Anhang	
4.1.	Verzeichnis der Abkürzungen	85
4.2.	Literaturverzeichnis	87

1. Einleitung

Die Erforschung der psychiatrischen Krankheitsbilder im Hinblick auf Ätiologie und mögliche Therapie hat in den letzten drei Jahrzehnten entscheidend fördernde Impulse erhalten. Im Bereich der Psychopathologie wurden vereinheitlichte und zuletzt operationalisierte Diagnostik-Inventare zur präziseren Abgrenzung psychopathologisch homogener Patientengruppen eingesetzt (APA, 1980).

Die biologisch orientierte Forschungsrichtung wurde durch die inzwischen entwickelten und in klinischer Beobachtung als wirksam angesehenen Psychopharmaka herausgefordert, deren biologische Effekte zu untersuchen und so möglicherweise pathogenetisch relevante Faktoren zu erfassen. So ließ sich zunächst für die antidepressiv wirksame Substanz Imipramin eine Noradrenalin-agonistische Wirkung nachweisen, dann auch für andere Antidepressiva, woraus sich letztlich die Hypothese entwickelte, daß zumindest bei einer Untergruppe depressiver Patienten eine Störung der Noradrenalin-Transmission im ZNS vorliegt. Die hieraus entwickelte Katecholamin-Mangel-Hypothese (Schildkraut, 1965) nahm einen funktionalen Mangel dieser Substanz als Ursache der Depression an, entsprechend hatte eine Therapie diesen Mangel zu beheben.

Die zunehmend verfeinerte chemisch-analytische Methodik erlaubte Untersuchungen in Liquor, Plasma und Urin, in denen diese Hypothese überprüft werden sollte durch Messung biogener Amine und deren Abbauprodukte.

Bald mußte jedoch dies einfache Modell nicht nur durch die Hinzunahme weiterer biogener Amine wie des Serotonins (van Praag et al., 1971) erweitert werden; die genauere Beschreibung der ablaufenden Vorgänge, unter Berücksichtigung der zeitlichen Verzögerung bis zum Eintritt einer klinischen Besserung unter Antidepressiva, führte zu sehr viel komplexeren Modellvorstellungen unter Einbeziehung beispielsweise bei der noradrenergen Transmission von präsynaptischen alpha -Rezeptoren und postsynaptischen beta-Rezeptoren (Charney 1981; Sulser et al., 1978), an denen sich erst unter längerer pharmakologischer Beeinflussung molekularbiologische Adaptionsvorgänge abspielen. Begünstigend für diese Forschungen war, daß die gleichen Transmitter und Rezeptoren, denen eine Bedeutung bei der Depression und deren medikamentöser Behandlung zugeschrieben wird, auch verantwortlich für die zentrale Steuerung der Hormonsekretion sind. Die genaue Messung der peripheren Hormone ermöglichte so Rückschlüsse auf die zentralnervöse Regulation. Die zunehmenden Erkenntnisse über die Wichtigkeit weiterer zentral wirksamer Peptide und anderer Neuro-Modulatoren wie der Steroidhormone ließ jedoch inzwischen erkennen, daß der Rückschluß aus peripheren Hormonmessungen auf diese hochkomplexen zentralnervösen Regulationsmechanismen zumindest derzeit nur fragmentarisch sein kann. Trotz Aufrechterhaltung der eben aufgeführten Einschränkungen konnte gleichwohl die Verbesserung der chemisch-analytischen Methodik das Untersuchungsinstrumentarium der

biologischen Psychiatrie auch noch auf andere Weise bereichern, denn es konnten hypothalamische Peptide synthetisiert und für die Anwendung beim Menschen verfügbar gemacht werden. Dies ermöglichte Funktionstests, die eine selektivere, differenzierte Beeinflussung der durch diese Peptide zumindest mitbeeinflussten Regelkreise ermöglichten.

Durch derartige neuroendokrinologische und endokrinologische Untersuchungsstrategien lassen sich psychiatrisch erkrankte Patienten zusätzlich zur psychopathologischen Deskription auch aufgrund solcher "biologischer Marker" beschreiben. So könnten das im System des "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-III; APA, 1980) als derzeit elaboriertesten multiaxialen Klassifikationssystem angewandte Prinzip der Operationalisierung auch im Bereich der biologisch-psychiatrischen Forschung angewandt und dadurch klinisch relevante Aussagen über den Patienten getätigt werden.

Beispielsweise ist bei psychiatrischen Patienten mit depressivem Syndrom oft ein erhöhtes Corticosteroid-Sekretions-Muster zu finden, das zudem durch Gabe von 1-2 mg Dexamethason nur unvollständig supprimiert wird. Dieser Untersuchungsansatz, der Dexamethason-Suppressions-Test (DST), zeigt bei initial pathologischem Ausfall eine Normalisierungstendenz meist noch vor der klinischen Remission (Holsboer et al., 1982B), andererseits stellt ein persistierend oder erneut auftretender pathologischer

DST einen Risikofaktor dar (Gerken et al., 1985).

Hieraus ergeben sich zwanglos Hinweise zum therapeutischen Vorgehen.

Ähnlich dem DST lassen sich auch aus Stimulationstests mit Thyreotropin freisetzendem Hormon bei depressiven Patienten Rückschlüsse auf den klinischen Verlauf ziehen; diese Stimulation führt bei Depressiven meist zu einer verminderten Ausschüttung von Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH), die sich nach klinischer Remission normalisiert (Brambilla et al., 1980; Gregoire et al., 1977) oder zumindest eine Normalisierungstendenz bei klinischer Besserung zeigt (Langer et al. 1983).

Damit sind zwei Untersuchungsmethoden angeführt, die die Funktion der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse sowie der Hypophysen-Schilddrüsen-Achse bei Patienten mit depressivem Syndrom zum Gegenstand haben, den zwei am ausführlichsten untersuchten endokrinen Systemen bei dieser Patienten-Gruppe. Weitere Systeme beinhalten die Hypophysen-Gonaden-Achse, die Wachstumshormon-Sekretion (GH-Sekretion) und die Prolaktinsekretion (PRL-Sekretion).

Bezüglich der Hypophysen-Gonaden-Achse zielten die Untersuchungen darauf ab, daß gonadale Steroide neben dem geschlechtsspezifischen Sexualverhalten auch möglicherweise eine psychotrope Wirkung haben, wobei bislang insbesondere verminderte Testosteron-Plasmakonzentrationen bei depressiven Männern auffielen (Rubin et al., 1981).

Es blieb dabei offen, ob dies der depressiven Symptomatik primär zuzuordnen wäre oder aber der sekundär mit der affektiven Erkrankung einhergehenden sexuellen Funktionsstörung. Bei Frauen ist das gehäufte Auftreten psychiatrischer Symptome in Zusammenhang mit hormonellen Umstellungen wie Menarche, Prämenstruum, Schwangerschaft, Wochenbett, Klimakterium seit langem bekannt. Die beispielsweise beim prämenstruellen Syndrom gemessenen erhöhten Prolaktin-Werte führten zur Gabe eines Dopamin-Agonisten, Bromocriptin, der Prolaktin senkt und prämenstruelle Beschwerden lindern soll (Bäckström, 1982).

Die Prolaktin-Sekretion wurde insbesondere in Zusammenhang mit schizophrenen Erkrankungen untersucht, da die hierbei angewandten Neuroleptika als Dopamin-Rezeptor-Blocker die inhibitorische Wirkung des Dopamin auf die Prolaktin-Sekretion verringern. Andererseits führen auch mehrere Antidepressiva (Desmethylinipramin, Imipramin, Clomipramin, Dibenzepin) zu erhöhter Prolaktinsekretion. Schlüssige, auf einer gestörten Prolaktin-Sekretion basierende Ergebnisse zur Dopamin-Hypothese der Schizophrenie, liegen bislang nicht vor (Meltzer et al., 1974). Die Wachstumshormon-Sekretion erlangte das Interesse der biologisch-psychiatrischen Forschung, als bekannt wurde, daß GH auf Stress sehr empfindlich reagiert. Es zeigte sich, daß die durch Clonidin bei depressiven Patienten hervorgerufene GH-Antwort vermindert ist (Matussek et al., 1980). Clonidin ist ein relativ spezi-

fischer alpha-2-Rezeptor-Agonist, die geringe GH-Antwort wäre Ausdruck einer verminderten Empfindlichkeit des postsynaptischen alpha-2-Rezeptors, wenngleich der Angriffspunkt von Clonidin vorwiegend präsynaptisch erfolgt. Die Untersuchungen zur zirkadianen GH-Sekretion (Mendlewicz et al., 1985) ergab bei Patienten mit Depression eine erhöhte mittlere Hormonsekretion und häufigere Sekretionspulse. Nachts dagegen, wenn bei Normalpersonen während des ersten Tiefschlafs ein Maximum an GH erreicht wird, fanden sich keine wesentlichen Unterschiede der GH-Sekretion zwischen Patienten und den Normalpersonen. Hier deutet sich auch die Verflechtung von neuroendokrinen Funktionskreisen und neurophysiologischen an, denn gerade im Bereich der Schlafforschung konnte ein weiterer Hinweis auf mögliche biologische Marker bei Patienten mit Depression gefunden werden in Form der verkürzten REM-Latenz (Kupfer, 1976). Parallel zur klinischen Besserung unter Antidepressiva fand sich eine deutlich verlängerte REM-Latenz, so daß dieser Befund sogar zum Kriterium für Antidepressiva erhoben werden konnte (Vogel, 1975); bestätigend hierfür sprächen auch die Untersuchungen zum Schlafentzug, die gleichfalls die REM-Schlaf-Reduktion als wesentliches Prinzip herausstellen (Vogel et al., 1977). Zusammenfassend haben sich aus den Verbesserungen bei der Untersuchung neuroendokriner und endokriner Regulationssysteme bei depressiven Patienten Hinweise auf mögliche "biologische Marker" ergeben, die klinisch relevant sein können; ergänzt werden sie durch "biologische

Marker", die sich möglicherweise aus neurophysiologischen Untersuchungen bzw. einer kombinierten Anwendung beider Strategien ergeben.

In der vorliegenden Arbeit soll die Fortsetzung dieser Strategie an Beispielen des Einsatzes des seit 1983 synthetisiert vorliegenden humanen Corticotropin-Releasing-Hormons (hCRH) dargestellt werden.

Dabei wurden mehrere Fragestellungen bearbeitet:

1. Ergibt ein Stimulationstest mit hCRH Unterschiede bei ACTH- und Cortisol-Sekretion zwischen Normalpersonen und Patienten mit endogener Depression?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des Stimulationstests mit hCRH und dem mit TRH bei Patienten mit endogener Depression und Normalpersonen?
3. Wie wirkt sich ein hCRH-Stimulationstest unter Dexamethason-Suppression bei Normalpersonen aus?
4. Wie wirkt sich ein hCRH-Stimulationstest unter Dexamethason-Suppression bei Patienten mit Depression aus?
5. Wie wirkt sich eine hCRH-Stimulation auf nächtliche Cortisol- und GH-Konzentrationen sowie auf die Schlafstruktur aus?

Aus den hierbei gewonnenen Resultaten werden schlußfolgernd Hinweise für die Erarbeitung weiterer möglicher "biologischer Marker" als zusätzlicher Dimension eines multiaxialen Klassifikationssystems psychiatrischer Patienten erarbeitet.

2.1. Untersuchungen zu ACTH- und Cortisol-Freisetzung nach hCRH-Gabe bei Normalpersonen und Patienten mit endogener Depression

2.1.1. Einleitung

Nachdem das synthetisch hergestellte humane CRH für medizinische Untersuchungen zur Verfügung stand (Shibahara et al., 1983), ergab sich die Möglichkeit, mit dieser Substanz die weitere Abklärung der Hormonregulation bei Depressiven im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) durchzuführen. Es galt dabei vor allem, die Cortisol-Hypersekretion unter Berücksichtigung des ACTH zu überprüfen. CRH ist das entscheidend die ACTH-Freisetzung in der Hypophyse regulierende Hormon, wenngleich aus Tierversuchen sowie inzwischen auch Untersuchungen am Menschen beispielsweise synergistische Effekte mit Vasopressin bekannt sind (Lamberts et al., 1984). Durch die Applikation von hCRH bot sich die Möglichkeit, die hierdurch hervorgerufene ACTH-Freisetzung sowie die konsekutive Cortisol-Freisetzung in der Nebennierenrinde bei Normalpersonen wie bei depressiven Patienten zu überprüfen und miteinander zu vergleichen. Dieser Ansatz ermöglicht die Untersuchung der Intaktheit der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei depressiven Patienten.

2.1.2. Methodik

Die Untersuchung erfolgte bei elf in der Psychiatrischen Universitätsklinik Mainz stationär aufgenommenen Patienten - sieben Frauen und vier Männer - mit endogener Depression entsprechend den Research Diagnostic Criteria (RDC) (Spitzer et al., 1978).

Während eines zweiwöchigen medikamentenfreien Beobachtungszeitraumes nach der stationären Aufnahme wurde eine genaue diagnostische Einordnung nach RDC, DSM-III (APA, 1980) und ICD-9 (World Health Organisation, 1980) vorgenommen.

Durch die ausführliche Anamnese sowie eine allgemein körperliche und neurologische Untersuchung einschließlich Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrokardiogramm (EKG) und Untersuchung der hämatologischen und klinisch-chemischen Laborparameter wurde sichergestellt, daß keine weiteren psychiatrischen oder organischen Erkrankungen bestanden, die möglicherweise die Untersuchungsergebnisse beeinflussen konnten.

Die Patienten wurden über die geplante Untersuchung umfassend aufgeklärt, und ihr informiertes Einverständnis eingeholt. Die Länge der gegenwärtigen Erkrankungsphase sowie die Psychopharmakotherapie vor der Beobachtungsphase sind zusammen mit Alter, Geschlecht und Diagnosen des jeweiligen Patienten in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1:

Patientenbeschreibung

Patient	Alter/ Geschlecht	HRS	Dauer der jetzigen Episode	ICD-9	RDC	DSM-III	Medikation vor Beobachtungsphase
1	62/W	20	3 Monate	296.1	MDD, primary recurrent, monopolar, endogenous, agitated	MDE, recurrent	Maprotilin Diazepam
2	59/W	21	1 Monat	296.1	MDD, primary, recurrent, monopolar, endogenous, agitated, anxious	MDE, recurrent	Mianserin
3	54/W	18	0.5 Monate	296.1	MDD, primary, recurrent, monopolar, endogenous, agitated, depressed	MDE, recurrent	Amitriptylin
4	51/W	19	1 Monat	296.1	MDD, primary, recurrent, monopolar, endogenous, retarded, depressed	MDE, recurrent, with melancholia	Amitriptylin Maprotilin Chlorimipramin
5	47/W	28	3 Monate	296.3	MDD, primary, recurrent, BP I, incapacitating, endogenous, retarded, depressed	Bipolar disorder, depressed	Doxepin Lorazepam
6	44/W	29	3 Monate	296.1	MDD, primary, recurrent, monopolar, incapacitating, endogenous, psychotic, retarded, simple, depressed	MDE, recurrent, mood-incongruent, psychotic	Triazolam

Patient	Alter/ Geschlecht	HRS	Dauer der jetztigen Episode	ICD-9	RDC	DSM-III	Medikation vor Beobachtungsphase
7	42/W	29	2 Monate	296.1	MDD, primary, recurrent, monopolar, incapacitating, endogenous, agitated, anxious, and depressed	MDE, recurrent	-
8	45/M	23	3 Monate	296.1	MDD, primary, monopolar, endogenous, retarded, depressed	MDE	-
9	58/M	25	1.5 Monate	296.3	MDD, primary, recurrent, BP I, incapacitating, endogenous, retarded, simple, depressed	Bipolar disorder, depressed	MAO-Hemmer
10	57/M	23	3 Monate	296.1	MDD, primary, monopolar, endogenous, agitated, simple, depressed	MDE	Doxepin
11	56/M	30	5 Monate	296.1	MDD, primary, recurrent, monopolar, incapacitating, endogenous, psychotic, agitated, anxious, and depressed	MDE, recurrent, mood-congruent, psychotic, with melancholia	Mianserin

Das Alter lag zwischen 42 und 62 Jahren (52.1 ± 7 ; $XM \pm SEM$). Das Körpergewicht betrug durchschnittlich $73.6 (+8.9)$ kg. Am Tag vor der Untersuchung erfolgte eine Fremdbeurteilung der depressiven Symptomatik anhand der Hamilton-Rating-Scale for Depression (Hamilton, 1967): der Gesamtsummenwert ist für jeden Patient in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Gruppe der elf Vergleichspersonen setzte sich aus sieben Männern und vier Frauen zusammen. Sie wurden ausführlich über Ziel und Durchführung der Untersuchung aufgeklärt, und es wurde ein schriftliches Einverständnis eingeholt. Es erfolgte eine ausführliche Anamnese um zu gewährleisten, daß weder bei den Probanden selbst noch in ihrer Herkunftsfamilie psychiatrische Erkrankungen oder evtl. vererbare Stoffwechselstörungen vorlagen. Es erfolgten die gleichen Untersuchungen wie für die Patienten beschrieben, wobei zusätzlich ein TRH-Test durchgeführt wurde. Für einen Zeitraum von wenigstens 3 Monaten vor der Untersuchung durften keine Medikamente eingenommen werden. Ebenso durfte kein Alkoholabusus, kein Nikotin- oder Coffein-Mißbrauch vorliegen. Die Probanden sollten einen regelmäßigen Tagesablauf haben und nicht unter dem Einfluß möglicherweise streßinduzierender Ereignisse stehen. Die Teilnahme an der Untersuchung war nur möglich, wenn bei all diesen Untersuchungen unauffällige Ergebnisse vorlagen, und die genannten Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend berücksichtigt werden konnten.

Das Alter dieser Vergleichspersonen lag zwischen 23 und 62 Jahren (38.9 ± 11.2 ; $\overline{X} \pm \text{SEM}$). Ihr Körpergewicht betrug 69 ± 9.0 kg. Am ersten Untersuchungstag erhielten alle Probanden und Patienten eine elektrolyt- und kalorienbilanzierte Kost. Das Frühstück erfolgte um 7.00 Uhr, das Mittagessen um 11.30 Uhr.

Ab 12.00 Uhr hatten sich die Untersuchten in einem speziellen Untersuchungszimmer im Bett liegend aufzuhalten. Mittels eines Videosystems konnte die Beobachtung der Untersuchten auf einem Bildschirm im benachbarten Laborraum erfolgen. Diese Untersuchungssituation war den Untersuchten von vorangegangenen anderen Untersuchungen her bereits bekannt.

Um 13.00 Uhr wurde ein Venenverweilkatheter am Unterarm gelegt. Durch einen Verbindungsschlauch, der durch eine Schallschleuse in den benachbarten Laborraum führte, erfolgte der Anschluß an ein Perfusorgerät. Der Verweilkatheter wurde durch eine langsam laufende physiologische Kochsalzlösung (0.9 % NaCl) mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 ml/h offengehalten.

Es wurden eine Blutdruckmanschette sowie EKG-Elektroden angelegt, und die erforderliche Verbindung mit den Monitorgeräten im benachbarten Laborraum ebenfalls durch die Schallschleuse geführt. Ab 14.00 Uhr erfolgte in 30minütigen Abständen Blutentnahmen zur Bestimmung von

Cortisol, um so das spontane Cortisol-Sekretions-Profil zu erfassen. Zusätzlich erfolgten um 18.30 Uhr und 19.00 Uhr Entnahmen für ACTH-Bestimmungen. Um 19.00 Uhr wurden 100 µg hCRH, gelöst in 1 ml 0.02 % HCl in 0.9 % NaCl-Lösung, im Bolus direkt in die Veneverweilkanüle injiziert. Danach erfolgten alle 15 Minuten Blutentnahmen für Cortisol- und ACTH Bestimmungen bis 20.00 Uhr, danach alle 30 Minuten bis 23.00 Uhr. Die Blutentnahmen für Cortisol-Bestimmungen wurden in halbstündigem Abstand fortgesetzt bis zum nächsten Morgen. Die Raumbeleuchtung wurde um 23.00 Uhr gelöscht, die Untersuchten konnten schlafen. Bei jeder Blutentnahme wurde das Blut in mit Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA) und Aprotinin-beschickten Plastikröhrchen aufgenommen, die sich in Eis befanden. Es erfolgte die sofortige Zentrifugation bei 4° C und die Lagerung bei -80° C bis zur Messung. ACTH wurde mit einem Radioimmunoassay bestimmt, der den N-terminalen spezifischen Antikörper benutzt, wobei zuvor eine Plasmaextraktion erfolgte, wie von Müller (1980) beschrieben. Die Intra- und Interassay-Variation dieser Methode betrugen weniger als 10 % bzw. 15 %. Die Nachweisgrenze für Plasma-ACTH betrug 6 pg/ml. Cortisol wurde ebenfalls mit einem Radioimmunoassay bestimmt (Gammacoat, Travenol). Hier lag die Intraassay-Schwankungsbreite bei 5 bis 8 %.

CRH wurde mit einem spezifischen Radioimmunoassay gemessen, der synthetisches hCRH als Standard sowie für

die Immunisierung benutzte, analog der von Stalla et al. (1984) beschriebenen Methode. Alle CRH-Bestimmungen wurden in demselben Assay durchgeführt, die Schwankungsbreite betrug weniger als 9 %. Die untere Nachweisgrenze lag bei 40 pg/ml.

Die ACTH- und Cortisol-Ausschüttung nach hCRH-Stimulation wurden als Flächen unter der Kurve nach der Simpson-Regel berechnet.

Die analytische Kontrolle des hCRH (Bissendorf Peptide, Wedemark, Deutschland) erfolgte durch Hochdruckflüssigchromatographie, wobei sich ein Reinheitsgrad der Peptidpräparation von über 98.5 % ergab. Das Hormon wurde lyophilisiert in sterile Ampullen aliquotiert, wobei sich für die 100 µg-Probe eine Genauigkeit von 100 ± 1% ergab.

2.1.3. Ergebnisse

Die Applikation von hCRH führte zu einem Anstieg des ACTH bei Normalpersonen wie Patienten mit einem Maximum nach 30 bis 45 Minuten. Der Ausgangswert wurde nach 90 Minuten wieder erreicht (Abbildung 1). Für die ACTH-

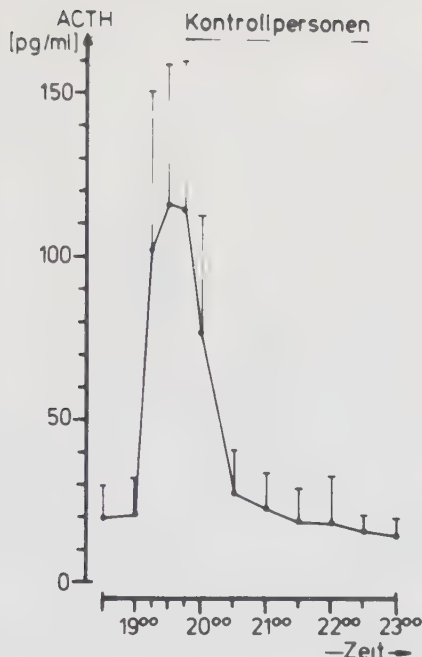
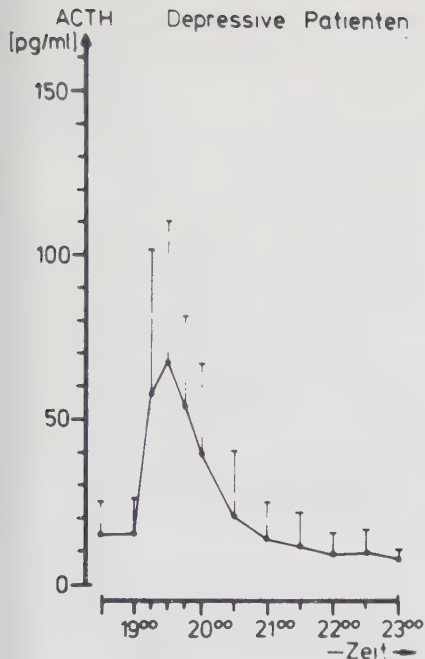


Abbildung 1

ACTH-Sekretion ($\text{XM} \pm \text{SD}$) vor und nach 100 μg hCRH i.v. bei 11 Patienten mit endogener Depression und 11 Normalpersonen

Ausschüttung nach hCRH fand sich eine deutliche Verminderung bei den Patienten, während die Cortisol-Ausschüttung in beiden Gruppen keinen wesentlichen Unterschied zeigte (Abbildung 2, 3).

Die mittlere Cortisol-Sekretion vor hCRH-Stimulation war mit 95.3 ± 25.8 ng/ml (Mittelwert $\pm$ S.D.) bei den Patienten deutlich gegenüber den Werten bei Normalpersonen mit 56.6 ± 14.6 ng/ml erhöht (Tabelle 2). Der Unterschied war statistisch hochsignifikant ($p < 0.001$; t-Test). Auch im Zeitraum von 23.00 bis 8.00 Uhr bestand eine signifikant erhöhte Cortisol-Sekretion bei den depressiven Patienten.

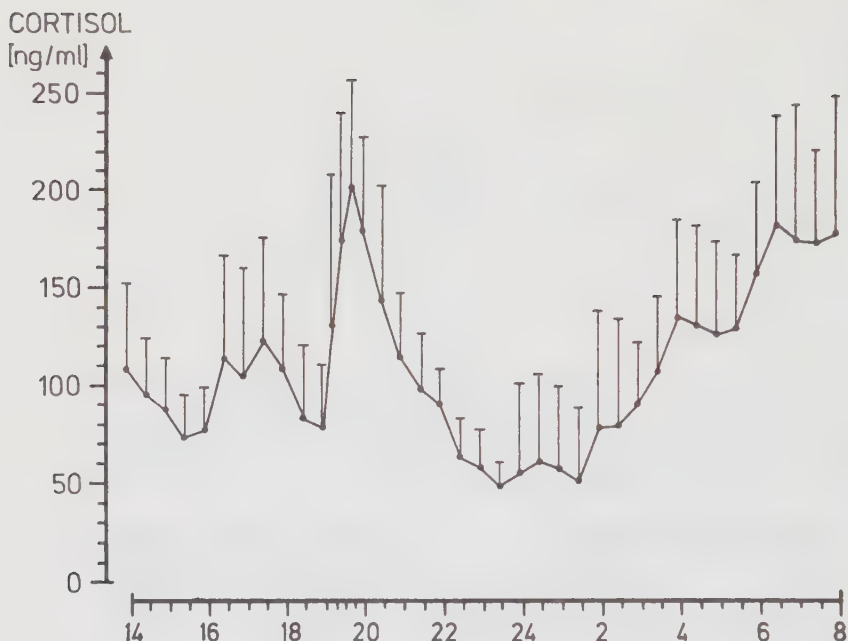


Abbildung 2

Cortisol-Sekretion ($\bar{X} \pm \text{SD}$) vor und nach 100 μg hCRH i.v. bei 11 Patienten mit endogener Depression

Diese Werte waren negativ korreliert mit der ACTH Freisetzung nach hCRH Applikation ($r = -0.47$; $p < 0.05$).

Während bei den Normalpersonen ACTH- und Cortisol-Ausschüttung nach hCRH-Gabe deutlich korreliert waren ($r = 0.73$, $p < 0.01$), konnte ein solcher Zusammenhang für die Patientengruppe nicht abgesichert werden. Um evtl. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bedingt durch eine unterschiedliche Verfügbarkeit der Testsubstanz auszuschließen, wurde die hCRH-Plasmakonzentration 15 Minuten

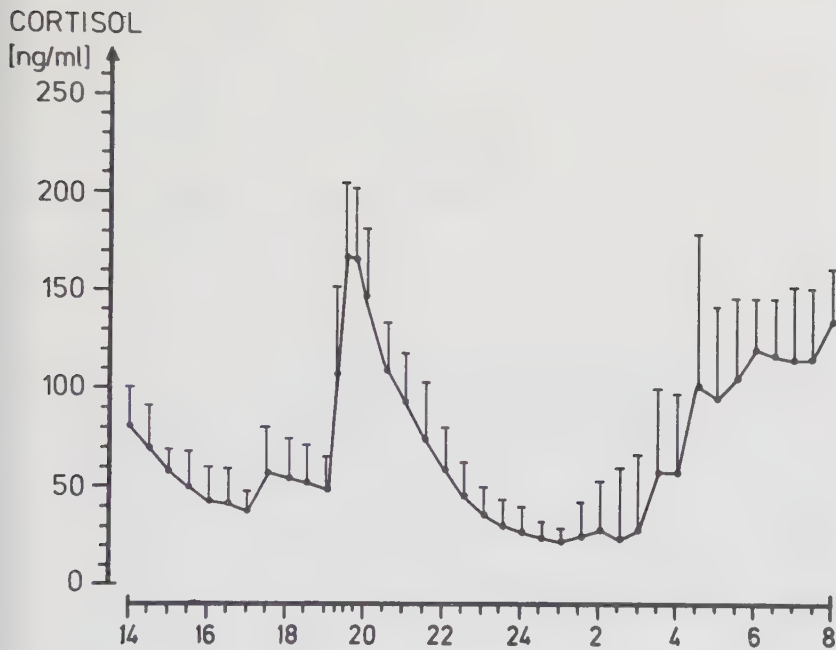


Abbildung 3

Cortisol-Sekretion ($\bar{X} \pm \text{SD}$) vor und nach $100 \mu\text{g}$ hCRH i.v. bei 11 Normalpersonen

nach Applikation mit $1.9 \pm 1.2 \text{ ng/ml}$ ($\bar{X} \pm \text{SD}$) bestimmt.

Weder in den beiden Untergruppen noch für das Gesamtkollektiv konnte eine Korrelation zwischen der Fläche unter der Kurve für ACTH nach Stimulation und der hCRH-Plasma-Konzentration ermittelt werden.

Die Applikation von hCRH führte weder bei Patienten noch Probanden zur ausgeprägteren unerwünschten Wirkungen. Zwei Patienten und eine Vergleichsperson berichteten lediglich über 1 Minute nach der Injektion

Tabelle 2: Mittlere Cortisol-Sekretion und Flächen unter der Konzentrationskurve nach h-CRH

Kollektiv	N	Cortisol (ng/ml)	Cortisol (ng/ml)	AUC (Cortisol) (ng x min/ml x 1000)	AUC (ACTH) (pg x min/ml x 1000)
		14.00 - 19.00	23.00 - 8.00		
Depressive Patienten	11	95.3 ± 25.8	110.5 ± 28.6	11.5 ± 4.2	3.0 ± 2.6
Normalpersonen	11	56.6 ± 14.6	69.3 ± 18.2	11.8 ± 4.6	6.2 ± 3.4
ANOVA		F = 18.76, df = 1;20	F = 16.20, df = 1;20	f = 0.04, df = 1;20	F = 5.9, df = 1;20
Student's t-Test		p < 0.001 t = 4.33, df = 20	p < 0.001 t = 4.03, df = 20	NS t = 0.19, df = 20	p < 0.05 t = 2.43, df = 20
U Test		p < 0.001 U = 16, p < 0.02	p < 0.001 U = 10, p < 0.002	NS U = 60, NS	p < 0.05 U = 21, p < 0.01

auftretendes Wärmegefühl im Bereich vom Kopf und oberer Thoraxapertur. Diese Empfindungen sistierten nach 15 bis 30 Minuten und wiesen keinen Zusammenhang zu den Hormonparametern auf.

2.1.4. Diskussion

Die Ergebnisse belegen, daß hCRH eine ausgeprägte Freisetzung von ACTH bewirkt. Die beobachteten Werte stimmen weitgehend überein mit den von anderen Autoren unter Anwendung von ovinem und humanem CRH berichteten Werten (Grossman et al, 1982; Müller et al, 1982; Holsboer et al, 1984c; Gold et al., 1984, Schürmeyer et al., 1984). Die erniedrigte ACTH-Ausschüttung bei den Patienten mit endogener Depression, auch von anderen Autoren berichtet (Gold et al., 1984), ist möglicherweise Folge des negativen Feedback des erhöhten Plasmacortisols vor der hCRH-Gabe. Dieses würde als Hinweis auf die Intaktheit dieses Rückkopplungsmechanismus aufzufassen sein. Zusätzlich könnte eine längerfristig erhöhte hypothalamische CRH-Freisetzung in das Portalgefäßsystem zu einer Desensibilisierung der hypophysären ACTH-freisetzenden Zellen führen, woraus sich eine verminderte ACTH-Freisetzung nach CRH-Gabe erklären könnte. Offensichtlich genügt eine verminderte ACTH-Freisetzung, um bei depressiven Patienten eine Cortisolausschüttung

zu bewirken, die der bei Normalpersonen vergleichbar ist. Ursache hierfür könnte eine mäßiggradige funktionelle Hypertrophie der Nebennierenrinde sein, bedingt durch eine längerfristig erhöhte ACTH-Einwirkung. Dadurch bedingt würde bei depressiven Patienten eine geringere Menge an ACTH bereits eine Cortisolausschüttung in gleichem Ausmaß wie bei Normalpersonen bewirken. Die Intaktheit des peripheren Regelkreises deutet daraufhin, daß die der Hypersekretion von Cortisol zugrundeliegende Störung suprahypophysär anzunehmen ist. Zu berücksichtigen ist dabei, daß im Verlauf der depressiven Erkrankung eine allmähliche Veränderung der Nebennierenrinde im Sinne einer funktionellen Hypertrophie von Bedeutung sein kann.

Zusammengefaßt würde demnach eine erhöhte Synthese und Ausschüttung von CRH - bisherigen Untersuchungen zufolge vermutlich im Bereich des Nucleus paraventricularis - zu einem erhöhten Angebot dieses Hormons im hypothalamisch-hypophysären Portalgefäßsystem führen, woraus eine erhöhte ACTH-Freisetzung in den corticotropen Zellen der Hypophyse resultieren würde. ACTH wiederum aktiviert die Synthese von Gluco- und Mineralocorticoiden, woraus sich die Hypersekretion von Cortisol bei depressiven Patienten ableiten würde. Da ACTH gleichzeitig ein trophisches Hormon ist, könnte hieraus eine funktionelle Hyperplasie der Nebennierenrinde im Verlauf der Erkrankung resultieren.

Das erhöhte Cortisol würde über eine negative Feedback-Regulation die CRH-Stimulation vermindern. Durch Untersuchungen der CRH-Immunoreaktivität nach der i.v.-Gabe wurde ausgeschlossen, daß ein unterschiedliches Verteilungsmuster die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen verursachte. Die Schlußfolgerungen aus diesen mit hCRH durchgeführten Untersuchungen stimmen überein mit zuvor mit ovinem CRH bei depressiven Patienten erfolgten Pilotstudien (Holsboer et al., 1984c; Gold et al., 1984).

2.2. Beziehungen zwischen hCRH- und TRH-Stimulationstest bei Patienten mit endogener Depression und Normalpersonen

2.2.1. Einleitung

Die nach i.v. Gabe von 200 bis 500 μg TRH meßbare TSH-Sekretion findet sich in der Mehrzahl der Untersuchungen bei Patienten mit Depression im Vergleich zu altersgleichen gesunden Normalpersonen deutlich erniedrigt (Loosen et al., 1982). Die Häufigkeit eines abnormalen Testergebnisses bei depressiven Patienten ist dabei abhängig von der applizierten TRH-Dosis, der jeweiligen laboranalytischen Methode, sowie den Kriterien, nach denen eine TSH-Antwort als vermindert gilt. Ungefähr bei einem Viertel bis einem Drittel aller untersuchten Patienten mit Depression, die nicht Folge einer anderen körperlichen oder psychischen Erkrankung ist, findet sich ein maximal meßbarer TSH-Wert von weniger als 5 $\mu\text{U/ml}$ über dem Ausgangswert. In der Mehrzahl der Fälle normalisiert sich nach klinischer Remission diese verminderte TSH-Ausschüttung nach TRH-Gabe. In einigen Studien jedoch wurde eine fortbestehende verminderte TSH-Antwort nach TRH im erkrankungsfreien Intervall beobachtet. Wie Langer et al. (1984) zeigten, besteht kein einfacher zeitlicher Zusammenhang zwischen Psychopathologie und verminderter TSH-Antwort nach TRH.

Trotz klinischer Remission kann wie bereits ausgeführt, eine verminderte TSH-Ausschüttung fortbestehen, hierbei ist jedoch die Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Rückfall größer. Die Normalisierungstendenz der TSH-Sekretion ist jedoch als Hinweis auf eine bevorstehende klinische Remission anzusehen. Bemühungen, den TRH Wert als diagnostisches Hilfsmittel einzusetzen

(Gold et al., 1980; Extein et al.; 1982) sind bislang mangels ausreichend größerer kontrollierter Studien noch nicht abschließend zu bewerten. Zu berücksichtigen ist zudem, daß nicht nur Patienten mit Depression, sondern auch Patienten mit Anorexia nervosa, Alkoholismus und Manie eine solche verminderte TSH-Antwort zeigen können. Bei schizophrenen Patienten wurde dieser Befund seltener gefunden.

Neben den oben genannten Einschränkungen sind bei der Bewertung einer solchen TSH-Sekretion nach Stimulation weitere Störfaktoren zu berücksichtigen wie Unterernährung, Einnahme von Glucocorticoiden, erhöhte Plasmakonzentration von Schilddrüsenhormonen, Niereninsuffizienz. Dabei findet sich eine verminderte TSH-Antwort sowohl bei exogener Zufuhr von Glucocorticoiden wie bei Patienten mit Morbus Cushing (Re et al., 1976). Es fragt sich daher, ob die bei depressiven Patienten verminderte TSH-Antwort nach TRH nicht Folge einer gesteigerten Nebennierenrindenaktivität

mit erhöhter-Cortisol Sekretion ist. Bezüglich dieses möglichen Zusammenhanges wurde bereits von Extein et al. (1981) festgestellt, daß der Vergleich des TRH-Testergebnisses mit dem Dexamethason-Suppressions-Test eine Übereinstimmung pathologischer Werte in nur 30 % der Fälle ergab. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, daß ein pathologischer Dexamethason-Suppressions-Test nicht identisch mit Cortisol-Hypersekretion ist (Holsboer et al., 1984b). Es ergibt sich daraus die Frage, welche Zusammenhänge sich bei Normalpersonen und depressiven Patienten bezüglich der ACTH-Antwort nach hCRH Gabe und der TSH-Antwort nach TRH-Gabe finden lassen.

2.2.2. Methodik

Die Untersuchungen erfolgten bei den Patienten mit endogener Depression sowie den Normalpersonen, die unter 2.1., Methodik, näher beschrieben sind. 61 Stunden nach der unter 2.1., Methodik, beschriebenen hCRH-Applikation erfolgte ein TRH-Test. Die nüchternen Probanden beziehungsweise Patienten erhielten um 7.00 h eine Unterarmvenenverweilkanüle, das weitere Vorgehen erfolgte wie zuvor für den hCRH-Test beschrieben. Um 7.45 h sowie 8.00 h wurden Leerwerte für TSH und Cortisol abgenommen, um 8.00 h 500 µg TRH in Kochsalz gelöst innerhalb einer Minute infundiert. Danach

erfolgten weitere Blutentnahmen nach 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten.

Serumthyroxinwerte (T3), Trijodthyronin (T4), thyroxinbindendes Globulin (TBG) sowie TSH vor der TRH-Gabe wurden durch Radioimmunoassay bestimmt.

Die Cortisol-Sekretion während des TRH-Stimulationstests wurde durch Mittelwertbildung erfaßt. Die TSH-Antwort nach TRH-Gabe wurde wiederum als Fläche unter der Kurve entsprechend der Simpson-Regel für die Zeit von 8.00 h bis 11.00 h ermittelt.

2.2.3. Ergebnisse

Die TSH-Plasmakonzentration nach TRH, erfaßt als Fläche unter der Kurve nach der Simpson-Regel, ergab bei Depressiven mit $449 \pm 338 \mu\text{U/ml} \times \text{min}$ deutlich erniedrigte Werte gegenüber $765 \pm 357 \mu\text{U/ml} \times \text{min}$ bei Normalpersonen ($p < 0,05$; t-Test). Dieses Ergebnis stimmt zwar überein mit der Mehrzahl vergleichbarer anderer Studien (vgl. Loosen und Prange, 1982), es ist jedoch für die vorliegenden Ergebnisse zu berücksichtigen, daß Patienten- und Normalkollektiv hinsichtlich des Alters nur unzureichend parallelisiert waren.

Die mittlere Cortisol-Sekretion nach TRH-Gabe war mit $129,3 \pm 37,7 \text{ ng/ml}$ bei Depressiven deutlich erhöht gegenüber $80,3 \pm 15,1 \text{ ng/ml}$ bei Normalpersonen ($p < 0,002$; U-

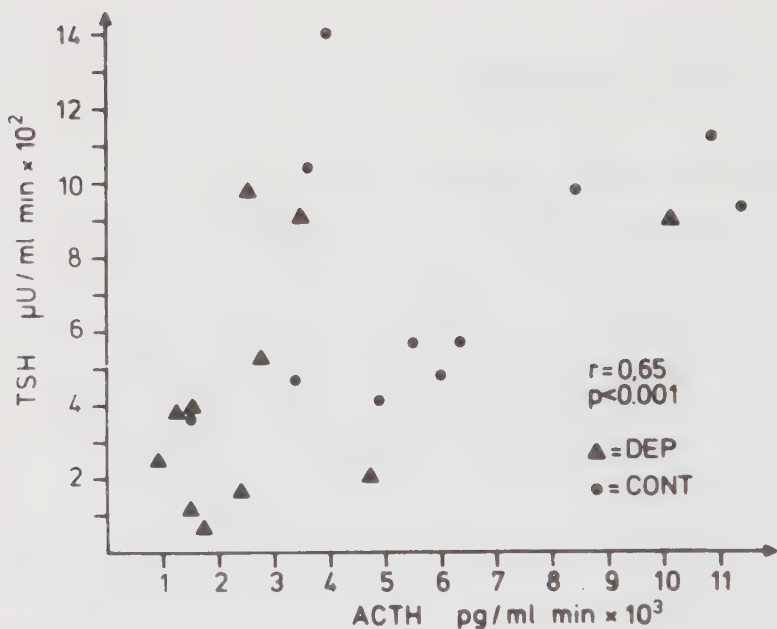


Abbildung 4

Zusammenhang zwischen TSH-Ausschüttung nach 500 μg TRH i.v. und ACTH-Ausschüttung nach 100 μg hCRH i.v. (erfaßt als Fläche unter der Konzentrationskurve) bei 11 Patienten mit endogener Depression und 11 Normalpersonen

Test). Zwischen der TSH-Ausschüttung und der mittleren Cortisol-Sekretion nach TRH-Gabe bestanden keine signifikanten Korrelationen. Zwischen ACTH-Ausschüttung nach hCRH- und TSH-Ausschüttung nach TRH-Gabe fanden sich positive Korrelationen für die Gruppe der Patienten wie der Normalpersonen (Abbildung 4). Bei Zusammenfassung der beiden Untergruppen konnte diese Korrelation statistisch abgesichert werden ($p<0,001$).

Um den Alterseffekt besser zu erfassen, wurden 6 depressiven Patienten im Alter von 42 bis 56 Jahren (im Mittel 48) 6 Normalpersonen zwischen 35 und 62 Jahren (im Mittel 47) einander gegenübergestellt. Auch jetzt ergaben sich deutlich erniedrigte Werte für die ACTH-Ausschüttung bei den Patienten mit 3.9 ± 3.3 ng/mlxmin gegenüber 6.2 ± 3.4 ng/mlxmin bei Normalpersonen. Wiederum war die Cortisol-Ausschüttung bei Patienten und Normalpersonen nicht wesentlich voneinander verschieden (13.1 ± 2.5 µg/mlxmin versus 13.1 ± 4.4 µg/mlxmin). Ebenso war bei Depressiven die Cortisol-Sekretion im Zeitraum 14.00 h-19.00 h vor hCRH-Gabe mit 91.8 ± 24.2 ng/ml gegenüber 60.3 ± 16.0 ng/ml bei Normalpersonen höher. Im Zeitraum 23.00 h bis 8.00 h morgens betrugen die Werte 104.8 ± 21.8 ng/ml versus 68.8 ± 22.8 ng/ml ($p < 0.05$; U-Test).

Aufgrund des nunmehr kleineren Kollektivs konnte die Korrelation zwischen basaler Sekretionsrate vor hCRH-Gabe und ACTH-Ausschüttung nach hCRH nicht mehr statistisch abgesichert werden. Die TSH-Ausschüttung nach TRH sowie die ACTH-Ausschüttung nach hCRH zeigten weiterhin auch in dieser altersmäßig besser vergleichbaren Untergruppe eine positive Korrelation. Alle in dieser Untergruppe festgestellten Zusammenhänge entsprachen den für die

Gesamtgruppe ermittelten Beziehungen. Somit bewirkte der Altersunterschied zwischen den Normalpersonen und den Patienten keine wesentliche Verfälschung der oben beschriebenen Zusammenhänge.

2.2.4. Diskussion

Die hier vorgelegten Daten stimmen überein mit Untersuchungen von Gold et al. (1984), die ebenso eine erniedrigte ACTH-Ausschüttung nach Anwendung von ovinem CRH bei depressiven Patienten mit Hypercortisolismus fanden. Schürmeyer et al. (1984) fanden vergleichbare Stimulationsergebnisse, wobei sie eine Abhängigkeit der ACTH- und Cortisol-Ausschüttung von der applizierten hCRH-Dosis feststellten.

Diese Arbeitsgruppe beobachtete eine insgesamt geringere ACTH-Ausschüttung, möglicherweise durch Unterschiede in der Bestimmungsmethode bedingt. Wie bereits unter 2.1. beschrieben, ist somit der Hypercortisolismus bei depressiven Patienten nicht primär auf eine erhöhte ACTH-Freisetzung in der Hypophyse zurückzuführen. Damit stimmen auch ähnlich konzipierte Studien überein, die ovines CRH bei depressiven Patienten einsetzten und die dabei gewonnenen Ergebnisse mit den Befunden im Dexamethason-Suppressions-Test oder im

Stimulationstest mit synthetischem ACTH verglichen (Holsboer et al., 1984c; Holsboer et al. 1985).

In all diesen Untersuchungen ergab sich kein Hinweis auf eine Störung im Bereich der Hypophyse, wie sie im Analogieschluß vom ACTH-abhängigen M. Cushing aus auf den Hypercortisolismus bei Depression zu erwarten gewesen wäre. Die erniedrigte ACTH-Ausschüttung auf hCRH-Gabe bei depressiven Patienten könnte demnach durch eine in der Depression erhöhte basale Cortisol-Sekretion und deren negative Rückkopplung auf die hypophysären corticotrophen Zellen zu erklären sein.

Darüberhinaus verringern möglicherweise Cortisol und andere 11-hydroxylierte Corticosteroide die CRH-Sekretion auf hypothalamischer Ebene (Keller-Wood et al., 1984). Somit wäre diese lange Rückkopplungsschleife bei Depressiven mit Hypercortisolismus intakt. Bei Depressiven genügt offensichtlich eine reduzierte ACTH-Ausschüttung nach hCRH-Gabe, um eine Cortisol-Sekretion vergleichbar der bei Normalpersonen herbeizuführen. In Übereinstimmung hiermit befinden sich Studien, in denen gezeigt wurde, daß bei Depressiven eine Stimulation mit synthetischem ACTH zu einer erhöhten Cortisol-Sekretion führt (Amsterdam et al., 1983; Gerken et al., 1986). Auch konnten Linkowsky et al. (1985) bei Depressiven mit Hypercortisolismus keine insgesamt erhöhte ACTH-Sekretion bei 24stündiger Untersuchung feststellen.

Die Korrelation zwischen TSH- und ACTH-Ausschüttung nach jeweils spezifischer Stimulation mit TRH bzw. hCRH weist daraufhin, daß möglicherweise die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse unter einer gemeinsamen Kontrolle stehen. Als Ursache wäre zu diskutieren, daß erhöhte Plasmagluccorticoide, die die ACTH-Ausschüttung inhibitorisch beeinflussen, gleichfalls die TSH-Ausschüttung nach TRH verringern. Andererseits wurde von Ono et al. (1984) gezeigt, daß endogenes CRH die Somatostatin-Ausschüttung fördert. Somatostatin jedoch vermindert nicht nur die Ausschüttung an Wachstumshormon, sondern wirkt sich auch inhibitorisch auf die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse aus (Morley 1983).

2.3. Durchbrechung der durch Dexamethason induzierten Cortisol-Suppression bei Normalpersonen durch kombinierte Gabe von hCRH und LVP

2.3.1. Einleitung

Die bisherigen Untersuchungen zur Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei depressiven Patienten zeigten, daß der Dexamethason-Suppressions-Test als biologischer Marker zur Charakterisierung des klinischen Bildes dieser Patienten sowie zur Erfassung des klinischen Verlaufes geeignet ist. Dabei wird eine erhöhte CRH-Ausschüttung in suprahypophysären Bereichen als mögliche Ursache angesehen. Es stellt sich daher die Frage, inwieweit eine Suppression durch Dexamethason durch peripher zugeführtes hCRH durchbrochen werden kann. Da nicht alleine hCRH die Freisetzung von ACTH kontrolliert, sondern auch aus Tier- wie Humanexperimenten bekannt ist, daß Vasopressin diese Freisetzung bewirken kann, sind in einem ersten Ansatz sowohl die Effekte bei jeweils alleiniger Gabe als auch bei kombinierter Gabe von hCRH und Vasopressin unter Dexamethasonsuppressionsbedingungen zu untersuchen.

2.3.2. Methodik

Die Untersuchung wurde bei sechs gesunden männlichen Probanden durchgeführt. Ihnen war zuvor ausführlich Ziel und Durchführung der Untersuchung erläutert worden, und

nach eingehender Aufklärung über mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen wurde von ihnen ein schriftliches Einverständnis eingeholt. Es wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, eine allgemein körperliche und neurologische Untersuchung durchgeführt, ferner hämatologisch und klinisch-chemische Laboruntersuchungen einschließlich TRH-Test sowie EEG und EKG.

Die Probanden durften in ihrer Familie keine Angehörigen mit psychiatrischen Erkrankungen haben, ebenso hatte die eigene Vorgeschichte keine psychiatrische Erkrankung aufzuweisen. Für einen Zeitraum von wenigstens drei Monaten vor der Untersuchung durften keine Medikamente eingenommen werden. Ebenso durfte kein Alkoholabusus, kein Nikotin- oder Coffeinmißbrauch vorliegen. Die Probanden sollten einen regelmäßigen Tagesablauf haben und nicht unter dem Einfluß irgendwelcher streßinduzierender Ereignisse stehen. Insgesamt durften sich bei den Untersuchung keine Auffälligkeiten ergeben.

Am Tag vor der Durchführung der Untersuchung hatten die Probanden um 23.00 h eine Dosis von 1.5 mg Dexamethason oral einzunehmen. Am nächsten Tag begann die Untersuchung um 7.30 Uhr. Die Probanden wurden in ein spezielles Untersuchungszimmer gebracht, in dem sie sich alleine aufhielten. Um 7.30 Uhr wurde eine Venenverweilkanüle am Unterarm gelegt und um 8.00 Uhr eine erste Blutentnahme

durchgeführt. Um 8.30 Uhr erhielten die Probanden zum Frühstück und um 12.00 Uhr zum Mittagessen eine elektrolyt- und kalorienbilanzierte Diät. Nach dem Mittagessen hatten die Probanden sich im Untersuchungszimmer im Bett liegend aufzuhalten. Sie wurden über ein Videosystem beobachtet, wobei sich der Bildschirm des Monitors im benachbarten Labor befand. Um 13.30 Uhr wurde am kontralateralen Unterarm eine weitere Venenverweilkanüle gelegt. Beide Kanülen wurden über Verbindungsschläuche, die durch eine Schallschleuse in den benachbarten Laborraum geführt wurden, mit dort befindlichen Perfusorgeräten verbunden. Die Verweilkanülen wurden durch physiologische Kochsalzlösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 ml pro Stunde offen gehalten. Ferner wurden Blutdruckmanschette sowie EKG-Elektroden am Probanden appliziert und die entsprechenden Verbindungsleitungen gleichfalls durch die Schallschleuse zu den Monitoren im benachbarten Laborraum geführt. Dies bisher beschriebene Vorgehen wurde bei allen Untersuchungen beibehalten.

Mit Intervallen von 7 - 10 Tagen wurden folgende vier verschiedene Untersuchungsbedingungen in randomisierter Abfolge bei den Probanden durchgeführt, wobei diese blind gegenüber den Untersuchungsbedingungen waren: Bei Version A wurden in Abständen von 15 Minuten von 14.00 Uhr bis 17.00 Uhr Blutentnahmen durchgeführt, wobei um 15.00 Uhr 5 ml

physiologische Kochsalzlösung im Bolus direkt in die Unterarmverweilkanüle injiziert wurde. Bei Version B wurde an Stelle der physiologischen Kochsalzlösung um 15.00 Uhr 100 µg hCRH im Bolus in die Verweilkanüle injiziert. Das hCRH war gelöst in 1 ml 0.02 % HCL in 0.9 % Kochsalzlösung.

Bei Version C wurden ab 14.20 Uhr 1.2 IU/h LVP, gelöst in 0.9%iger Kochsalzlösung, mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 ml/h bis 17.00 Uhr infundiert.

Diese Dosierung hatte sich in Voruntersuchungen als gut tolerabel und frei von relevanten unerwünschten Wirkungen wie beispielsweise Veränderungen der Kreislaufparameter erwiesen. Bei Version D wurde gleichfalls ab 14.20 Uhr bis 17.00 Uhr LVP wie zuvor unter C beschrieben infundiert, dabei zusätzlich um 15.00 Uhr binnen 30 Sekunden 100 µg hCRH im Bolus injiziert wie zuvor unter B beschrieben. Bei all diesen Untersuchungen wurde viertelstündlich Blutdruck gemessen sowie ein kurzer EKG-Streifen aufgezeichnet.

Zur weiteren Beschreibung des eingesetzten hCRH sowie der Labormethoden vergleiche 2.1.2., Methodik.

2.3.3. Ergebnisse

Die sechs untersuchten Normalpersonen, deren Alter zwischen 23 und 30 Jahren (25.2 ± 2.8 ; $\bar{X} \pm \text{SEM}$) betrug, und deren Körpergewicht bei durchschnittlich 75.8 ± 2.9 kg

lag, hatten den Einschlusskriterien gemäß keine Auffälligkeiten in den Voruntersuchungen gezeigt, auch bei den Wiederholungen der Laboruntersuchungen in einem Zeitraum bis zu einer Woche nach Durchführung der letzten Einzeluntersuchung zeigten sich gleichfalls keinerlei pathologische Auffälligkeiten. Während der Untersuchung selbst wurden von keinem der Probanden eine stärkere Beeinträchtigung oder wesentliche subjektive Mißempfindungen wahrgenommen.

Der Blutdruck zeigte keine wesentliche Veränderung während der Untersuchung, ebenso wenig die Pulsfrequenz. Wie die Nachbefragungen ergaben, hatte keiner der Probanden nach Abschluß der jeweiligen Einzeluntersuchung irgendwelche subjektiven Auffälligkeiten bemerkt.

Die Ergebnisse der Hormonbestimmungen bei den vier verschiedenen Untersuchungsversionen sind zusammengefaßt für die sechs Probanden, ausgedrückt als Mittelwerte mit Standardabweichungen, in Abbildung 5 sowie Tabelle 3 dargestellt. Dabei zeigt sich, daß bei allen sechs Probanden bei Version A erwartungsgemäß eine deutliche Dexamethason-Suppression des Cortisols vorliegt mit einem Durchschnittswert von 13 ng/ml. Für ACTH findet sich ein Durchschnittswert von 10.6 pg/ml.

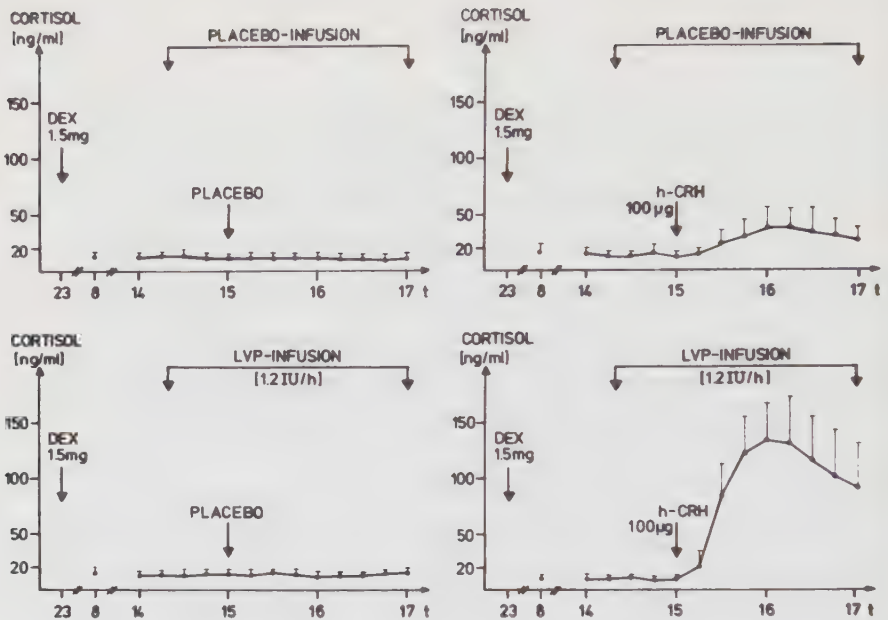


Abbildung 5

Cortisol-Plasmakonzentration ($\bar{X} \pm \text{SD}$) bei 6 mit 1.5 mg Dexamethason am Vortag behandelten Probanden und nachfolgender Applikation von Placebo, hCRH, Lysin-Vasopressin sowie kombiniert Lysin-Vasopressin und hCRH

Diese Werte finden sich auch als Ausgangswerte für den Zeitraum von 14.00 Uhr bis 14.20 Uhr bei den drei anderen Untersuchungsversionen. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsversionen ließen sich für diesen Zeitraum statistisch nicht absichern. Nach Applikation von LVP bei Untersuchung B ergibt sich keine Änderung für ACTH, für Cortisol findet sich ein geringfügiger Anstieg auf im Mittel 19 ng/ml.

Tabelle 3:

Cortisol- und ACTH-Plasmakonzentrationen bei 6 mit Dexamethason vorbehandelten Probanden und nachfolgender Applikation von Placebo, hCRH, Lysin-Vasopressin sowie kombiniert Lysin-Vasopressin und hCRH

	Placebo	LVP	hCRH	LVP +hCRH
Cortisol				
Ausgangswerte	12.9 $\pm$ 3.9	12.6 $\pm$ 4.3	12.0 $\pm$ 4.0	8.7 $\pm$ 3.6
Maxima	13.4 $\pm$ 5.1	18.9 $\pm$ 2.3	41.4 $\pm$ 19.8	149.9 $\pm$ 35.9
ACTH				
Ausgangswerte	10.1 $\pm$ 2.0	11.6 $\pm$ 5.4	7.8 $\pm$ 0.4	8.8 $\pm$ 1.4
Maxima	11.1 $\pm$ 2.2	10.2 $\pm$ 1.6	17.7 $\pm$ 5.6	47.5 $\pm$ 22.4

Die Applikation von hCRH führt zu einer Erhöhung von ACTH mit einem Maximalwert von 17.7 ± 5.6 pg/ml 75 $\pm$ 13 Minuten ($\bar{X} \pm \text{SEM}$) nach Applikation und einer Erhöhung von Cortisol auf 41.4 ± 19.8 ng/ml 60 Minuten nach Applikation von hCRH.

Eine eindeutige Durchbrechung der Suppression erfolgt jedoch bei allen sechs Probanden bei kombinierter Gabe von LVP und hCRH mit einem durchschnittlichen Cortisol Maximalwert von 149.9 ± 35.9 ng/ml, der zugehörige maximale ACTH-Wert betrug durchschnittlich 47.5 ± 22.4 pg/ml.

2.3.4. Diskussion

Somit war bei allen sechs in die Studie einbezogenen Probanden ein eindeutiger synergistischer Effekt auf die ACTH- und anschließende Cortisolfreisetzung nachweisbar. Das Ausmaß dieser Freisetzung entspricht den von Lamberts et al. (1984) mitgeteilten Werten. Wie von Labrie et. al. (1984) berichtet, ist möglicherweise eine vermehrte Aktivierung von zyklischem AMP die Ursache. Wie gleichfalls von Labrie erörtert, liegen Hinweise dafür vor, daß die Menge des intrazellulär vorliegenden AMPs der für die CRH-Wirkung in den kortikotrophen Hypophysenvorderlappenzellen verantwortliche Faktor ist.

Wie von Nemeroff et al. (1984) erörtert, ist eine verstärkte hCRH-Freisetzung im Hypothalamus ein wesentlicher Faktor bei der Dysregulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, wie sie bei depressiven Patienten auftritt.

Auch Untersuchungen von Holsboer et. al. (1984c) sowie Gold et. al. (1984) lassen die Störung eher in supra-hypophysären Zentren lokalisieren, als auf hypophysärer Ebene oder noch weiter peripher.

Wie bereits zuvor aus Tier- und Humanuntersuchungen bekannt, konnte auch in dieser Untersuchung ein synergistischer Effekt von Vasopressin und hCRH bestätigt werden, wobei die hier bei Normalpersonen durchgeführte Untersuchung mit Dexamethasonsuppression demonstrierte, daß durch Dexamethason der Synergismus nicht aufgehoben wird. Der Rückschluß von diesen an Probanden gewonnenen Ergebnissen auf die Regulationsvorgänge bei depressiven Patienten ist zumindest nicht unmittelbar möglich.

In einem ersten Ansatz jedoch ergeben sich Hinweise darauf, da beim gesunden Menschen der beschriebene Synergismus auch nach Gabe von Dexamethason fortbesteht. Dies bedeutet, daß neben hCRH noch weitere Neuropeptide wie Vasopressin eine Rolle bei der Dexamethason-Nonsuppression spielen könnten. Das Ausmaß der in dieser Untersuchung gefundenen Nonsuppression weist darauf hin, daß mit Vasopressin bereits eine stark ausgeprägte synergistische Wirkung zu erzielen ist, die gefundenen Werte entsprechen bzw. überschreiten sogar die Werte, die bei depressiven Patienten gefunden werden. Somit könnte Vasopressin einer der entscheidenden Faktoren sein, die neben CRH bei der Dexamethason-Nonsuppression des Depressiven von Wichtigkeit sind.

Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, daß je nach Applikationsort CRH zumindest in Tierexperimenten sehr unterschiedliche Wirkungen auf die Regulation der ACTH-

Freisetzung in der Hypophyse hat. Plotsky et. al. (1984) zeigten, daß die intrazerebroventrikuläre Gabe von Arginin-Vasopressin bei Tieren die Freisetzung von CRF in das hypophysäre Portalgefäßsystem vermindert. Dies würde bedeuten, daß Vasopressin eine eher inhibitorische Wirkung auf die hypothalamische CRH-Freisetzung haben könnte. Andererseits zeigten Whitnall et al. (1985), daß Vasopressin und CRH in den gleichen neurosekretischen Vesikeln der Neurohypophyse der Ratte lokalisiert sind.

Diese gemeinsame Speicherung der beiden Peptide und ihre gemeinsame Freisetzung lassen wiederum den Schluß auf eine mögliche ebenfalls gemeinsame Regulation zu. Wie von Mezey et al. (1984) beschrieben, wirkt sich Adrenalin auf die CRF-sezernierenden Neurone im Hypothalamus inhibitorisch aus. Dem gegenüber wurde von Giguere et.al. (1981) gezeigt, daß Adrenalin und Noradrenalin im Hypophysenvorderlappen die CRH-induzierte ACTH-Freisetzung stimulieren. Diese Beispiele zeigen, wie komplex die Regulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Systems ist, denn die gleichen Hormone oder Transmitter können, je nach Ort ihres Einwirkens, bezüglich der resultierenden Hormonfreisetzungen völlig unterschiedliche Wirkungen haben.

Ein weiterer, nicht im zentralen Nervensystem angesiedelter Mechanismus zur Erklärung der Dexamethason-Nonsuppression wurde von Lowy et. al. (1984) vorgestellt: Sie fanden bei depressiven Patienten mit Dexamethason-Nonsuppression eine beeinträchtigte Lymphozytenfunktion. Als Ursache wurde von ihnen eine primäre Glucocorticoidrezeptorstörung in Erwägung gezogen.

Weitere Hinweise auf die Bedeutung von CRH ergeben sich aus Untersuchungen von Aldenhoff et al. (1983), Valentino et. al. (1983), Ehlers et. al. (1983) sowie Britton et al. (1982), die Hinweise für die Bedeutung einer erhöhten CRF-Aktivität im zentralen Nervensystem als entscheidendem Faktor zumindest beim Tiermodell der Depression nachweisen konnten. Somit sind sowohl zentrale wie auch periphere Faktoren bei der Abklärung der Dexamethason-Nonsuppression bei Depressiven zu beachten.

2.4. Kombiniertes CRH-DST-Test bei Patienten mit endogener Depression

2.4.1. Einleitung

Wie bereits ausgeführt, finden sich zumindest bei einer Untergruppe der Patienten mit endogener Depression ein Hypercortisolismus sowie eine Nichtsupprimierbarkeit des Plasmacortisols durch vorherige Dexamethasongabe. Es konnte gezeigt werden, daß im Verlauf einer depressiven Erkrankung solche Laborparameter eine der klinischen Besserung vorausgehende Normalisierungstendenz aufweisen (Holsboer, 1983). Als mögliche Ursache hierfür wurde eine erhöhte CRH-Sekretion angesehen. Entsprechend waren im Liquor bei Patienten mit Depression erhöhte CRH-Werte gemessen worden (Nemeroff et al., 1984). Wie im Kapitel 2.3 ausgeführt, war jedoch zumindest bei gesunden Normalpersonen die durch am Vortag gegebenes Dexamethason herbeigeführte Cortisol-Suppression nicht durch die alleinige intravenöse Verabreichung einer Dosis von 100 µg hCRH zu durchbrechen. Aus diesen Beobachtungen ergab sich die Frage, wie sich Patienten mit endogener Depression in einer Erkrankungsphase sowie auch nach klinischer Remission in diesem aus Dexamethason-Suppressions-Test und CRH-Provokationstest kombinierten Untersuchungsverfahren verhalten.

2.4.2. Methodik

Insgesamt nahmen 4 Patienten, drei Frauen und ein Mann im Alter zwischen 27 und 54 Jahren, an dieser Untersuchung teil. Nach RDC (Spitzer et al., 1978) bestand bei dem männlichen Patienten eine "bipolar depression (Bipolar I)", bei den Patientinnen eine "major depressive disorder", dabei Subtyp "primary, recurrent, endogenous". Nach DSM-III (APA, 1980) handelt es sich gleichfalls um einen Patienten mit "bipolar disorder, depressed", bei den anderen bestand eine "major depressive episode, recurrent".

Bei diesen Patienten waren die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien beachtet worden, wie sie unter 2.1., Methodik, aufgeführt sind. Die Patienten wurden wiederum über die geplante Untersuchung umfassend aufgeklärt und ihr informiertes Einverständnis eingeholt. Bei keinem Patienten erfolgte die Durchführung der ersten Untersuchung früher als 5 Tage nach stationärer Aufnahme in die Psychiatrische Universitätsklinik Mainz, um evtl. Auswirkungen unspezifischer Streßfaktoren im Zusammenhang mit der stationären Aufnahme zu vermeiden. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen während der anfänglichen Beobachtungsphase zwischen stationärer Aufnahme und erster Untersuchung an Medikamenten lediglich Chloralhydrat bei Schlafstörungen erforderlich wurde.

Bei den Verlaufsuntersuchungen wurde die jeweilige Psychopharmakotherapie nicht geändert, um Absetzeffekte zu vermeiden. Die jeweils angewandte Medikation wird im weiteren Text angegeben. Bei allen Patienten lag ein ausgeprägtes depressives Syndrom vor. Der Gesamtsummenwert in der Hamilton-Depressions-Skala (Hamilton 1967) lag zwischen 27 und 36.

Die Durchführung der Untersuchung erfolgte so wie in Kapitel 2.3., Methodik, für die Probandenuntersuchung beschrieben. Die Bestimmung von ACTH, Cortisol und Dexamethason im Plasma erfolgte ebenso wiederum mit Radioimmunoassay.

2.4.3. Ergebnisse

Bei der ersten Patientin (Abbildung 6) zeigte sich in der ersten Untersuchung ein pathologisches DST-Ergebnis (15.00.Uhr, 51 ng/ml), nach hCRH-Gabe kam es zu einem deutlichen Anstieg des Plasmacortisols (160 ng/ml). Nach neun Wochen war es unter Haloperidol zu einer leichten Besserung gekommen, der Dexamethasonsuppressionstest fiel negativ aus (15.00 Uhr 18 ng/ml), aber die hCRH-Gabe führte weiterhin zu einem deutlichen Anstieg des Plasmacortisols (196 ng/ml).

Nach klinischer Remission für mehrere Wochen erfolgte in der 18. Woche bei unauffälligem DST eine erneute CRH-DST-

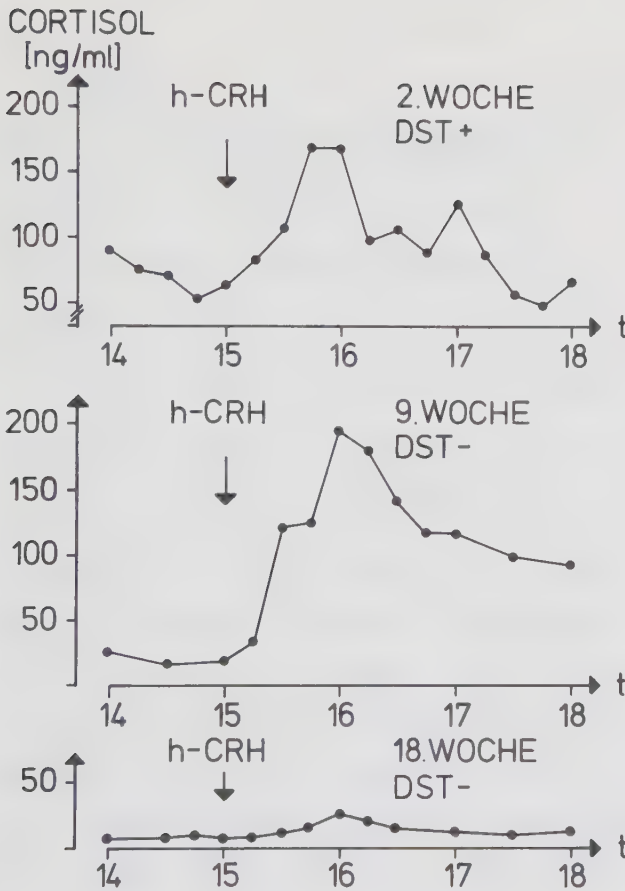


Abbildung 6

Cortisol-Plasmakonzentrationen bei serielltem CRH-DST

Fall Nr. 1

Untersuchung, hierbei fand sich nach hCRH-Gabe nur ein ganz geringer Cortisolanstieg (24 ng/ml), der den Ergebnissen bei den gesunden Probanden entsprach.

Bei einem weiteren Patienten (Abbildung 7) fand sich ein der ersten Patientin vergleichbares Muster mit pathologischem DST und erheblichem Anstieg des Plasmacortisols nach hCRH-Gabe (168 ng/ml). Nach Beginn der Medikation mit Fluoxetin, einem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer, fand sich keine wesentliche Änderung, lediglich der Cortisolanstieg nach hCRH-Gabe fiel etwas geringer aus (139 ng/ml). Nach klinischer Remission der Patientin erfolgte eine erneute Testdurchführung in der 14. Woche. Zu diesem Zeitraum war der Dexamethasonsuppressionstest unauffällig, und die hCRH-Gabe konnte keine stärker erhöhte Cortisolkonzentration hervorrufen. Dieser Befund entsprach damit wiederum den Befunden, die bei gesunden Probanden erhoben worden waren.

Bei dem nächsten Patienten (Abbildungen 8,9) war zum Zeitpunkt der Testdurchführung der Patient DST-positiv, die hCRH-Gabe führte wiederum zu einem erheblichen Anstieg der Cortisolkonzentration (250 ng/ml). 10 Wochen später befand sich der Patient in einer stabilen Teilremission unter Amitriptylin, der Dexamethasonsuppressionstest war unauffällig, die hCRH-Gabe konnte nur einen geringgradigen Anstieg der Cortisolkonzentration hervorrufen (48 ng/ml). Nach vorübergehender vollständiger Remission wurde bei

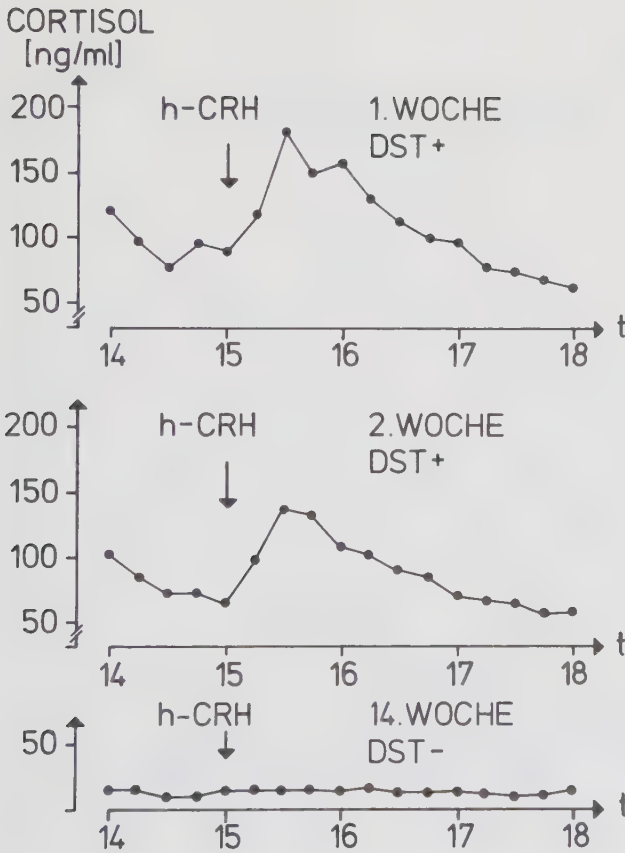


Abbildung 7

Cortisol-Plasmakonzentrationen bei serielltem CRH-DST

Fall Nr. 2

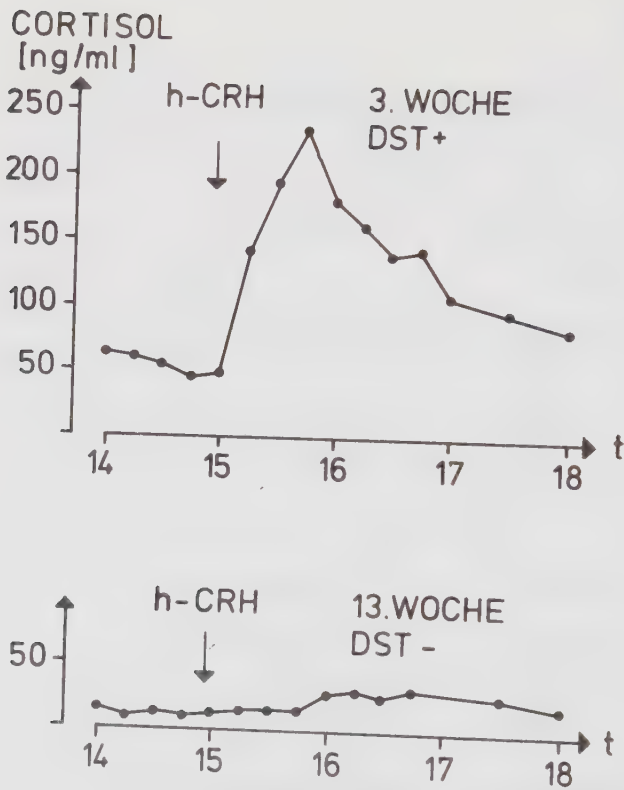


Abbildung 8

Cortisol-Plasmakonzentrationen bei seriellen CRH-DST
Fall Nr. 3, erste Erkrankungsphase

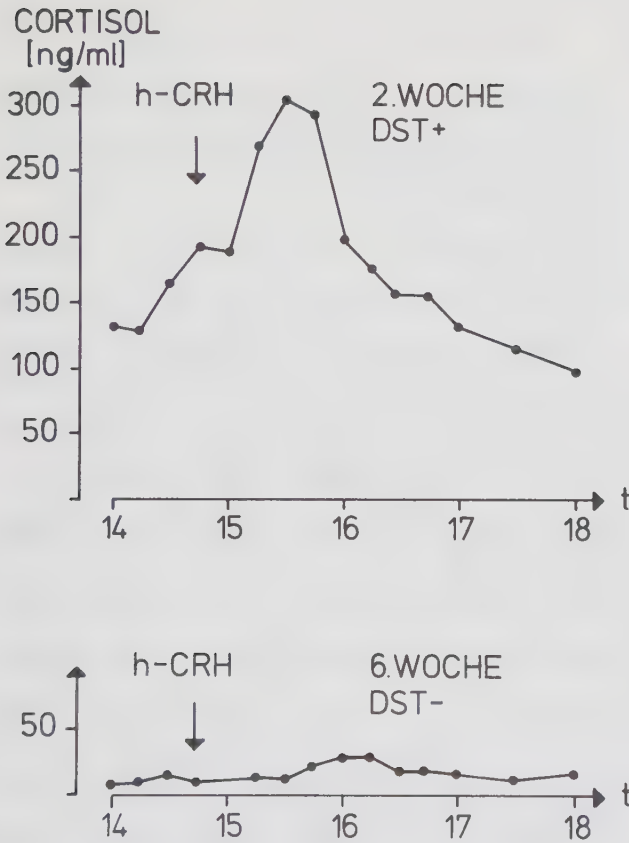


Abbildung 9

Cortisol-Plasmakonzentrationen bei serielltem CRH-DST

Fall Nr. 3, zweite Erkrankungsphase

diesem Patienten eine erneute stationäre Krankenhausaufnahme erforderlich. Es fand sich ein pathologischer DST-Wert; die hCRH-Gabe führte zu einer massiven Erhöhung des Plasmacortisols auf Werte über 300 ng/ml. Vier Wochen später zeigte sich der Patient unter Amitriptylin deutlich gebessert, der DST war unauffällig und die hCRH-Gabe führte wiederum nur zu einer ganz geringgradigen Erhöhung des Plasmacortisols (36 ng/ml).

Bei einer weiteren Patientin (Abbildungen 10,11) fand sich in der ersten Woche bei pathologischem DST eine deutliche Erhöhung des Plasmacortisols nach CRH-Gabe. Zwei Wochen später war die Patientin unter Imipramin im DST unauffällig, die hCRH-Gabe führte jedoch weiterhin zu einem deutlichen Anstieg des Cortisols. Erst in der 8. Woche zeigte sich eine deutlichere Besserung der depressiven Symptomatik dieser Patientin; der DST blieb unauffällig, die hCRH-Gabe führte weiterhin zu einem jedoch inzwischen geringgradigerem Anstieg des Plasmacortisols. Mehrfache Testwiederholungen zeigten bei kontinuierlich unauffälligem DST erst in der 52. Woche einen nach hCRH nur noch geringgradig ansteigenden Plasmacortisolwert, wie er bei normalen Probanden zuvor gefunden worden war. Während dieses Zeitraumes hatte eine kontinuierliche Behandlung mit Imipramin in allmählich ausschleichender Dosierung stattgefunden, die Patientin selbst hatte sich während des gesamten Zeitraumes

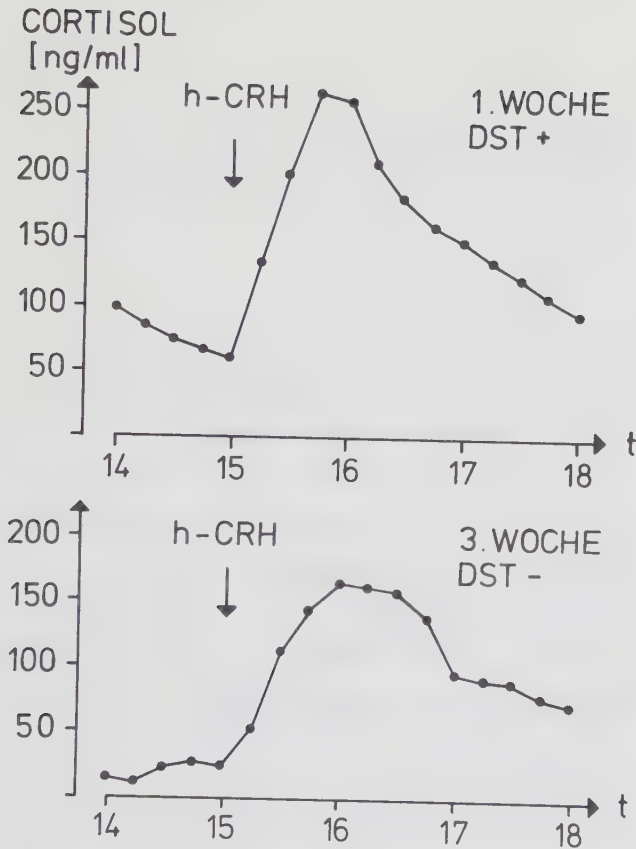


Abbildung 10

Cortisol-Plasmakonzentrationen bei seriellem CRH-DST

Fall Nr. 4

Aufnahme- und erste Nachuntersuchung

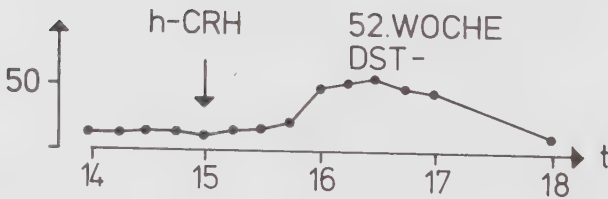
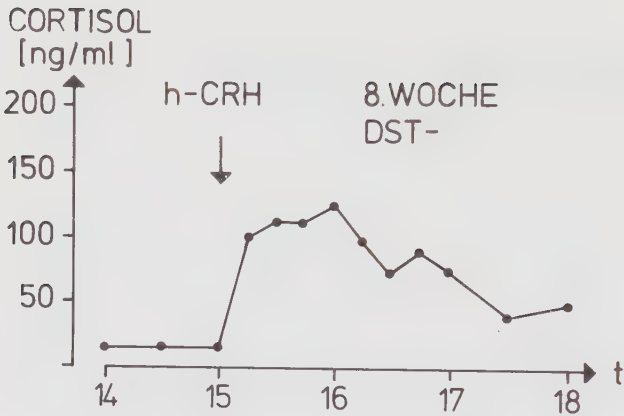


Abbildung 11

Cortisol-Plasmakonzentrationen bei serielltem CRH-DST

Fall Nr. 4

Untersuchungen in Woche 8 und 52

psychopathologisch in vollständiger klinischer Remission befunden.

Die bei den Patienten gemessenen ACTH-Spiegel zeigten einen dem Cortisol vergleichbaren Verlauf.

Die Plasmadexamethasonwerte entsprachen denen in anderen Untersuchungen gefundenen Werten für Suppressoren und Nonsuppressoren (Wiedemann et al, 1986).

2.4.4. Diskussion

Die Applikation von hCRH bei zuvor mit Dexamethason vorbehandelten Patienten mit endogener Depression kann im Unterschied zu normalen Probanden eine eindeutige, zum Teil erhebliche Erhöhung der ACTH- und Cortisolsekretion bewirken. Das Ausmaß dieser Sekretion ist nicht eindeutig mit dem DST-Status verknüpft. Die Durchbrechung der Dexamethasonsuppression durch hCRH-Applikation war am ausgeprägtesten während einer depressiven Erkrankungsphase. Es zeigte sich eine Normalisierungstendenz nach klinischer Remission. Diese Normalisierung konnte jedoch sehr viel länger dauern, als die Normalisierung der Psychopathologie des Patienten. Somit fanden sich bei psychopathologisch bereits seit langem in völliger Remission befindlichen Patienten weiterhin gegenüber den Untersuchungen an normalen Probanden auffällige CRH-

DST-Ergebnisse. Möglicherweise kann dieser kombinierte CRH-DST-Funktionstest hilfreich sein, evtl. vorliegende, nur geringgradige Auffälligkeiten der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse aufzudecken, wodurch er möglicherweise einen Hinweis auf den klinischen Verlauf gibt und zugleich das Ansprechen der durchgeführten Therapie dokumentiert. Die Divergenz zwischen psychopathologischer Remission und den Ergebnissen dieses kombinierten Tests kann ein Hinweis sein, daß mit diesem Verfahren bei Patienten mit klinischer Remission noch vorliegende neuroendokrinologische Störungen aufgedeckt werden können. Hieraus könnte sich die Möglichkeit ergeben, mit diesem Testverfahren die Notwendigkeit sowie die Dauer einer nach klinischer Remission im Hinblick auf eine Rezidivprophylaxe fortgesetzten Therapie zu überwachen.

Die für diese, gegenüber normalen Probanden auffälligen, Testergebnisse verantwortlichen Regulationsstörungen bei Patienten mit endogener Depression sowohl während einer Erkrankungsphase wie während der anschließenden klinischen Remission können bislang nicht definitiv benannt werden. Möglicherweise müssen hierbei auch noch weitere Neuropeptide berücksichtigt werden, deren Hypersekretion auf Grund eines synergistischen Effektes in Verbindung mit CRH für die Regulationsstörung von Bedeutung sein könnte.

Dieses würde mit den unter 2.3 gemachten Untersuchungen übereinstimmen, daß bei normalen Probanden erst die Kombination von hCRH-Gabe und Vasopressingabe Cortisolanstiege hervorruft, die denen vergleichbar sind, die auch bei depressiven Patienten gefunden werden können. Andererseits können jedoch auch Veränderungen der Rezeptorempfindlichkeiten, insbesondere an den für die Rückkoppelungsmechanismen relevanten Stellen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, hierfür verantwortlich sein.

2.5. Auswirkungen von hCRH-Gabe auf Schlaf-EEG-Parameter sowie Cortisol- und Wachstumshormonsekretion im Schlaf bei Normalpersonen

2.5.1. Einleitung

Entsprechend den seit langem klinisch bekannten Schlafstörungen von depressiven Patienten konnten verfeinerte neurophysiologische Untersuchungen unter Anwendung von Schlaf-EEG-Untersuchungen für depressive Patienten typische Befunde erheben (Kupfer et al., 1980).

Hierbei wurde insbesondere die Häufigkeit und die Verteilung von Tiefschlaf sowie REM-Schlaf verändert gefunden. Untersuchungen zur Hormonsekretion ergaben zunächst für Normalpersonen, daß in der ersten Hälfte der Nacht eine vermehrte Freisetzung von Wachstumshormonen stattfindet, zu dem Zeitpunkt also, zu dem die niedrigsten Cortisolwerte im Tagesablauf auftreten.

Bisherige Untersuchungen zeigten, daß verschiedene biogene Amine, Aminosäuren sowie Neuropeptide die Sekretion zweier Peptide beeinflussen, die ihrerseits gegenteilige Wirkung auf die Wachstumshormonfreisetzung haben: Der Wachstumshormonfreisetzungsfaktor (GHRF) stimuliert die somatotrophen Zellen der Hypophyse, Somatostatin inhibiert die Freisetzung von Wachstumshormon (Gelato et al., 1983; Brazeau et. al., 1973 .

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß die Somatostatinfreisetzung durch ovines CRF verstärkt werden kann (Ono et al. 1984). Hierbei wurde ovines CRF direkt zentral appliziert. Diese Applikationsart, so berichteten Ehlers et al. (1986), führt zu einer Unterdrückung des Tiefschlafs bei Ratten. Tiefschlaf aber, so zeigten frühere Untersuchungen, ist mit Wachstumshormonfreisetzung verbunden (Parker et al. 1974). Somit könnten sowohl die Verringerung des Tiefschlafes wie die vermehrte Freisetzung von Somatostatin eine Verringerung der Freisetzung von Wachstumshormon bedingen, beides vermittelt durch hCRH.

Es fragt sich nun zunächst, ob auch durch periphere Applikation von CRH bei Normalpersonen Veränderungen der Schlafstruktur und der Wachstumshormonfreisetzung bewirkt werden können. Aufgrund der für peripher zugeführtes CRH beim Menschen möglicherweise vorliegenden Blut-Hirnschranke wäre dann anzunehmen, daß CRH eine Aktivierung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bewirkt, und auf diesem Wege möglicherweise ein Einfluß auf Schlafstruktur und die während des Schlafes auftretende Wachstumshormonsekretion ausgeübt wird.

2.5.2. Methodik

Die Untersuchungen erfolgten an elf männlichen Probanden, die unter Beachtung der Ein- und Ausschlußkriterien, wie

bereits unter 2.1.2. Methodik, beschrieben, ausgewählt wurden. Das Alter lag zwischen 20 und 37 Jahren (28.3 ± 5.9 ; $\bar{X}M \pm SD$). Die Untersuchung erfolgte in zwei durch einen zeitlichen Abstand von zwei bis vier Wochen getrennten Blöcken zu je drei Nächten. Dabei wurde im ersten Untersuchungsblock, wie noch näher auszuführen, zur Ermittlung der Ausgangswerte, Placebo appliziert, im zweiten Untersuchungsblock hCRH. Diese Reihenfolge diente dazu, die Übereinstimmung der im ersten Untersuchungsblock erhobenen Schlafparameter sowie Hormonwerte mit an anderen Normalkollektiven festgestellten Befunden zu vergleichen und so die "Normalität" der Probanden hinsichtlich dieser Parameter abzusichern. Die Durchführung von drei Nachtuntersuchungen hatte zum Ziel, in der ersten Nacht eine allgemeine Adaption an das Untersuchungsverfahren zu ermöglichen. In der zweiten Nacht erfolgte eine nochmalige Adaption, wobei nun auch abends eine die ganze Nacht verbleibende Venenverweilkanüle gelegt wurde. Erst in der dritten Nacht erfolgte dann die eigentliche Untersuchung. Bei den Probanden wurden jeweils zwischen 19.30 h und 20.30 h die Elektroden für EEG, Elektrookulographie, Elektromyographie sowie EKG angelegt.

Sofern eine Venenverweilkanüle für die Nacht gelegt wurde, also jeweils in der zweiten und dritten Nacht, erfolgte dies um 19.15 h. Durch dieses Vorgehen sollte eine ausreichend lange relativ streßfreie Zeit zwischen Legen

der Verweilkanüle sowie Anlegen der Elektroden und der nachfolgenden Untersuchung ermöglicht werden. Die Verweilkanüle wurde über einen Verbindungsschlauch mit einem Perfusorgerät im benachbarten Laborraum verbunden, die oben genannten Elektroden wurden mit den Eingangsbuchsen des EEG im Untersuchungszimmer verbunden, ein Sammelkabel führte von dort gleichfalls zu dem im benachbarten Laborraum stehenden EEG-Gerät.

Die Beobachtung des Probanden erfolgte wiederum über ein Videosystem unter Infrarotbeleuchtung, um zumindest nach 23.00 Uhr, wenn die normale Zimmerbeleuchtung im Untersuchungszimmer ausgeschaltet wurde, eine gerade noch eine Beobachtung ermöglichende Lichtquelle im Untersuchungszimmer zu haben. In der jeweils dritten Nacht wurden zwei Unterarmverweilkanülen gelegt, die mit getrennten Verbindungsschläuchen wiederum durch eine Schallschleuse in den benachbarten Laborraum geführt dort mit Perfusorgeräten verbunden wurden. So wurde es ermöglicht, daß in der Nacht, in der CRH gegeben wurde, die Gabe dieses Hormons durch ein ausschließlich hierfür bestimmtes Infusionsbesteck erfolgte. Es wurde dabei darauf geachtet, daß die für die CRH-Applikation vorgesehene Verweilkanüle die jeweils proximale war.

Am jeweils dritten Tag der beiden Untersuchungsblöcke hatte der Proband sich den ganzen Tag im Untersuchungszimmer

aufzuhalten, um so unerwünschte Störvariablen, insbesondere tagsüber auftretende Schlafzeiten, zu vermeiden. Während dieser Zeit konnte der Proband lesen, wobei zuvor vereinbart worden war, daß es sich um Texte handelte, die den Probanden zum Untersuchungszeitraum nicht stärker belasteten. Am Tag vor der dritten Untersuchungsnacht erhielten die Probanden jeweils eine elektrolyt- und kalorienbilanzierte Diät. Zwischenmahlzeiten waren nicht erlaubt.

Nach Legen der Verweilkanülen wurden diese offengehalten durch physiologische Kochsalzlösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 40 ml/h. Das System, mit dem die Applikation von hCRH erfolgte, wurde jeweils vor der Gabe mit einer Lösung aus 0.02 % HCl und 10 % Albumin in 0.9 % Kochsalzlösung durchgespült, ebenso nach Gabe von hCRH. In der dritten Nacht wurde dann um 22.00 Uhr, 23.00 Uhr, 24.00 Uhr und 01.00 Uhr nach Vorspülen wie beschrieben entweder lediglich die beschriebene Spüllösung gegeben, oder aber 50 µg hCRH, gelöst in der beschriebenen Lösung, wobei die Albuminbeigabe, Voruntersuchungen zufolge, zum Zwecke hatte, eine Adsorption des Hormons am Infusionsbesteck zu verhindern. Die Reinheit der Peptidpräparation sowie die Kontrolle, daß durch die Gabe per Infusionsbesteck keine Verringerung der applizierten Menge erfolgte, war in Voruntersuchungen beschrieben und belegt worden (Holsboer et al. 1985).

Ab 21.40 Uhr erfolgten alle 20 Minuten Blutentnahmen bis 07.00 Uhr morgens. Das entnommene Blut wurde in heparinisierte gekühlte Plastikröhrchen aufgenommen, die sofort bei 4° C zentrifugiert wurden. Das Plasma wurde abpipetiert und bei -25° C eingefroren bis zur Bestimmung von Wachstumshormon und Cortisol mit Radioimmunoassays . Es wurden routinemäßig Standardproben mitgeführt, um die Schwankungsbreite innerhalb eines Assays sowie von Assay zu Assay zu erfassen. Hierfür ergaben sich für Wachstumshormon für die Schwankungsbreite innerhalb eines Assays 9.1 %, für die von Assay zu Assay 12.5 %; bei Cortisol lagen diese Werte bei 5 % bzw. 10 %. Alle Proben eines Individuums wurden in einem Assay bestimmt.

Die Untersuchung der Schlafstruktur erfolgte entsprechend den Richtlinien von Rechtschaffen und Kales (1968). Hierbei wurden für jeden 30 Sekunden-Zeitraum die Zuordnungen zu REM-Schlaf, Stadium I, II, III, IV, "Wach" sowie "Bewegung" durchgeführt. Der Schlafbeginn wurde definiert als die erste 30 Sekunden andauernde Epoche, in der Stadium II, III, IV oder REM auftraten. Die REM-Latenz wurde als die Zeit vom Schlafbeginn bis zur ersten REM-Phase definiert. Zur Festsetzung der REM-Aktivität wurde jede REM-Epoche auf einer 11-Punkte-Skala hinsichtlich der Häufigkeit der Augenbewegungen bewertet. Die Summe für die ganze Nacht wurde

als REM-Aktivität festgelegt. Die REM-Dichte wurde als Verhältnis von REM-Aktivität zu REM-Dauer definiert. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts ($\bar{X} \pm \text{SEM}$) berechnet. Die statistische Bearbeitung erfolgte anhand des Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben.

2.5.3. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Hormonbestimmungen für Cortisol und Wachstumshormon sind in Tabelle 4 aufgeführt, wobei die Zeit von 23.00 Uhr bis 07.00 Uhr am nächsten Morgen aufgeteilt ist in eine erste Hälfte von 23.00 bis 03.00 Uhr und eine zweite von 03.00 Uhr bis 07.00 Uhr morgens. Wie in Abbildung 12 dargestellt, führte die wiederholte hCRH-Gabe zu einer deutlichen Erhöhung des Plasmacortisols gegenüber der Placebo-Untersuchung. Dabei zeigte sich für die zweite Nachthälfte eine deutlich verminderte Cortisolsekretion. Demgegenüber fand sich für das Wachstumshormon nach hCRH-Gabe eine deutlich verminderte Freisetzung im Vergleich zu den unter Placebo gefundenen Werten (Abbildung 13).

Die Auswertung der Schlaf-EEGs und die Berechnung der üblichen Schlafparameter findet sich in Tabelle 5. Auch hier folgt wieder eine Berechnung sowohl für die gesamte Nacht als auch aufgeteilt für die beiden Nachthälften. Dabei zeigte sich, daß in der ersten Hälfte der Nacht durch

Tabelle 4:
Nächtliche Cortisol- und Wachstumshormon-Sekretion bei männlichen Normalpersonen
unter wiederholter h-CRH Gabe (4 x 50 ug i.v.) bzw. unter Placebo

Nr.	Cortisol			Wachstumshormon		
	Mittelwert		AUC	Mittelwert		Maximum
	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng x min/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)
	23.00 - 3.00	3.00 - 7.00		22.00 - 3.00		
	hCRH	Placebo	hCRH	Placebo	hCRH	Placebo
N 1	106.5	46.2	2771	5673	13.4	20.7
N 2	95.1	42.1	2121	2332	11.1	18.7
N 3	53.5	25.4	642	1110	3.8	9.6
N 4	57.1	29.1	531	1109	2.6	5.6
N 5	89.8	27.5	524	980	3.1	5.3
N 6	94.6	38.3	1241	88	0.7	0.9
N 7	150.3	46.0	522	416	3.6	2.3
N 8	120.2	52.2	1102	1132	4.5	4.3
N 9	143.4	40.9	3408	5258	11.5	22.9
N 10	84.4	58.8	1013	1041	3.9	3.9
N 11	111.9	23.6	1016	9928	2.8	3.5
Mittelwert	100.6	39.0	1240.8	2642.4	5.5	8.8
± SEM	9.5	1.5	321.5	919.5	1.3	2.4
<	0.01		0.05		0.05	
						0.05

NÄCHTLICHE CORTISOLSEKRETION NACH h-CRH

CORTISOL [ng/ml]

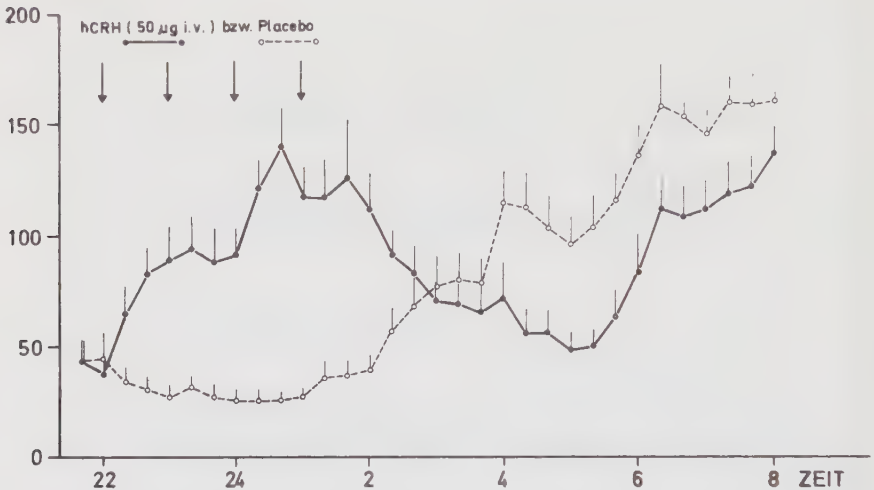


Abbildung 12

Nächtliche Cortisol-Plasmakonzentration ($\bar{X} \pm \text{SEM}$) bei 11 Probanden nach $4 \times 50 \mu\text{g}$ hCRH i.v. und 22.00, 23.00, 24.00, 01.00 Uhr (ausgezogene Linie) bzw. nach Placebo (gestrichelte Linie)

hCRH-Gabe keine wesentliche Veränderung auftrat, in der zweiten Nachthälfte jedoch fand sich eine signifikante Vermehrung von Schlafstadium I und II, während Stadium III und IV sowie REM-Schlaf signifikant abnahmen. Die Abnahme des REM-Schlafs sowie Zunahme von Stadium I. und II. blieben auch dann noch statistisch auf dem 5%-Niveau abzusichern, wenn die gesamte Nacht zum Vergleich zwischen Placebo und hCRH-Gabe herangezogen wurde. Diese nach Gabe von hCRH auftretenden Veränderungen waren nicht begleitet von vermehrtem Erwachen, Stadienwechsel, Bewegung oder

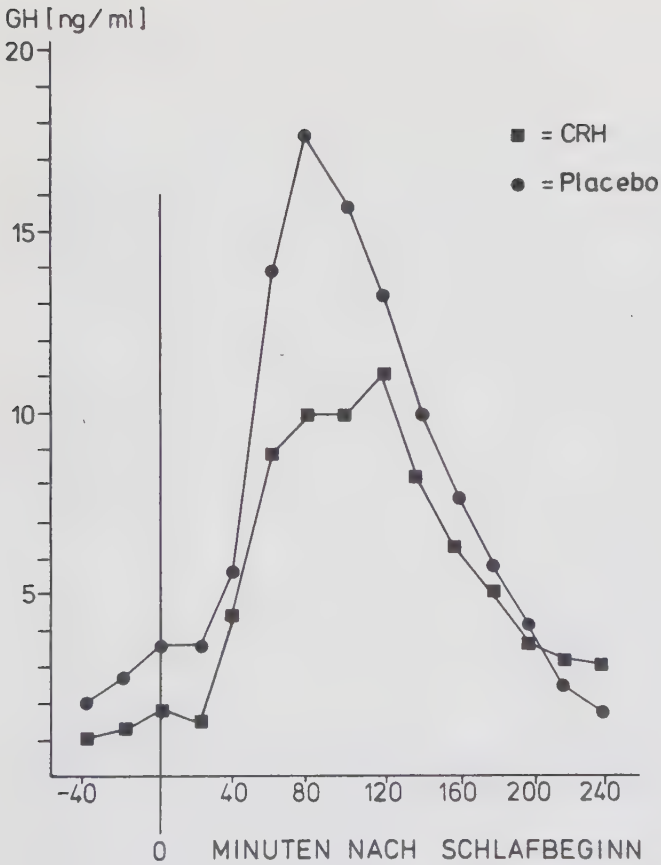


Abbildung 13

Nächtliche Wachstumshormonsekretion unter 4x50 ug hCRH

i.v. um 22.00, 23.00, 24.00 und 1.00 Uhr bzw. unter Placebo

Tabelle 5:

Ausgewählte Schlafparameter (Mittelwert $\pm$ SEM) bei männlichen Normalpersonen unter hCRH Gabe (4 x 50 μ g i.v.) bzw. Placebo.

	h-CRH	Placebo	p
Erste Nachthälfte			
REM-Latenz (min)	93.9 $\pm$ 10.4	95.3 $\pm$ 12.0	n.s.
REM %	11.4 $\pm$ 1.5	11.4 $\pm$ 1.3	n.s.
Stadium I/II %	61.8 $\pm$ 2.9	55.3 $\pm$ 4.4	n.s.
Stadium III/IV %	22.8 $\pm$ 2.9	26.4 $\pm$ 3.7	n.s.
Zweite Nachthälfte			
REM %	21.5 $\pm$ 2.1	27.1 $\pm$ 2.2	0.02
Stadium I/II %	63.5 $\pm$ 2.3	54.9 $\pm$ 2.9	0.01
Stadium III/IV %	3.9 $\pm$ 0.8	6.0 $\pm$ 1.5	0.01
Gesamtnacht			
Schlafperiodenzeit (min, SPZ)	510 $\pm$ 17.6	490 $\pm$ 20.5	n.s.
SPZ/Anzahl der			
Stadienwechsel	4.7 $\pm$ 0.3	3.8 $\pm$ 0.3	n.s.
Zahl der Wachphasen	2.6 $\pm$ 0.8	2.2 $\pm$ 0.8	n.s.
REM %	16.4 $\pm$ 1.5	19.3 $\pm$ 1.4	0.05
REM Dichte	1.8 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.2	n.s.
Stadium I/II %	63.5 $\pm$ 1.8	55.2 $\pm$ 2.9	0.05
Stadium III/IV %	13.3 $\pm$ 1.8	16.1 $\pm$ 2.1	n.s.

Veränderungen der Schlafdauer. Eine typische Einzelfalldarstellung zeigt Abbildung 14.

2.5.4. Diskussion

Die in diesen Untersuchungen gefundenen Veränderungen des Plasmacortisols stimmen mit den Beobachtungen von Copinschi et al. (1983) überein. Untersuchungen zur Wachstumhormonsekretion bei Patienten, die mit Corticosteroiden behandelt werden oder an Krankheiten leiden, die einen Hypercortisolismus beinhalten, wie beispielsweise Depressionen (Carrol et al., 1976; Holsboer et al., 1984b; Halbreich et al., 1982; Linkowsky et al., 1985; Pfohl et al., 1985) ergaben insgesamt eine Verminderung der Wachstumshormonsekretion bei Anwendung verschiedener Untersuchungsverfahren (Gruen et al., 1975; Langer et al., 1976; Mendlewicz et al., 1977; Laakmann 1980; Matussek et al., 1980; Puig-Antich et al., 1981; Halbreich et al., 1982). Die Auswirkungen der erhöhten Corticosteroidkonzentration auf die Sekretion des Wachstumshormon ist ungeklärt. Auch durch die hier beschriebene Untersuchung kann diese Frage nicht beantwortet werden. Möglicherweise sind hierbei Membranrezeptoren der somatotrophen Hypophysenzellen von Bedeutung.

Untersuchungen an Ratten im Wachzustand fanden keinen Effekt von intravenös gegebenem ovinen CRH auf die Wachstumshormonsekretion. Die Regulationsmechanismen für die mit Schlaf

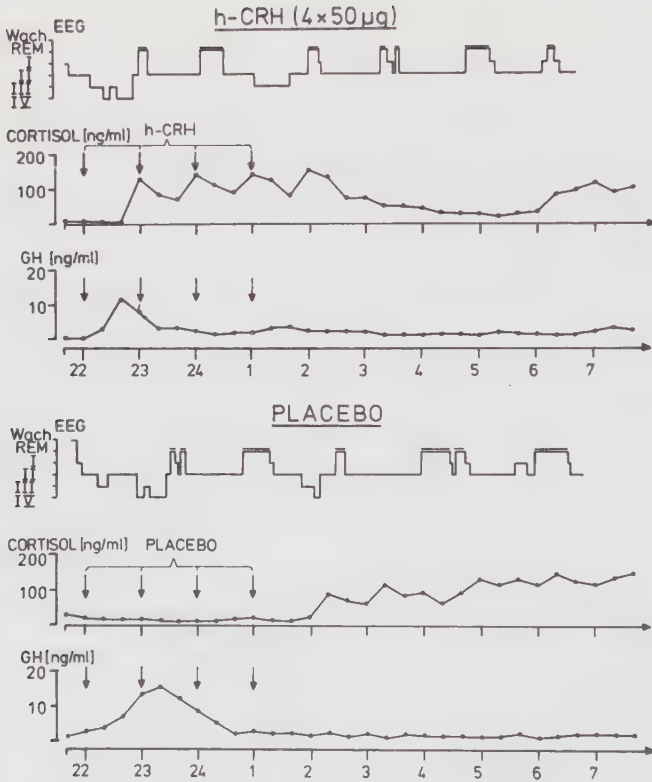


Abbildung 14

Schlafarchitektur und nächtliche Cortisol- und Wachstumshormonkonzentrationen unter 4x50 µg hCRH bzw. Placebo

auftretende Wachstumshormonsekretion beim Menschen sind jedoch zum einen von denen während des Wachzustandes verschieden (Mendelson et al., 1979), zum anderen wären Speziesunterschiede zu berücksichtigen. Andererseits fanden Ehlers et al. (1986) nach intrazerebroventrikulärer Injektion von CRH bei Ratten eine deutliche Verminderung des Tiefschlafs zugunsten mehr oberflächlicher Schlafstadien. Dies würde mit den hier vorgelegten Befunden übereinstimmen. Demnach würde die hier hervorgerufene periphere Aktivierung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Regulationssystems zu Veränderungen führen, wie sie auch durch zentral appliziertes CRH experimentell und vielleicht auch physiologischerweise hervorgerufen werden.

Ebenfalls mit den vorgelegten Ergebnissen stimmen die Befunde von Gillin et al. (1972, 1974) überein, die nach Gabe von Prednisolon und ACTH eine Verminderung des REM-Schlafes fanden. Dabei führte ACTH auch zu einer Verminderung des Tiefschlafs, wobei sich eine Abhängigkeit des Effekts vom Zeitpunkt der ACTH-Gabe zeigte. Bei ACTH-Gabe am Morgen fanden sich die deutlichsten Auswirkungen hinsichtlich einer Verringerung von REM-Schlaf sowie Schlafstadium III und IV. Die geringsten Auswirkungen ergaben sich bei Gabe von ACTH während der Nacht. Möglicherweise sind auch dieser Zeitfaktor sowie die relativ geringgradigere Aktivierung der Nebennierenrinde durch hCRH verantwortlich für die nur

leichte Verringerung von REM-Schlaf, Stadium III und IV in der hier vorgelegten Untersuchung. Mendlewicz et al. (1985) fanden eine erhöhte spontane Wachstumshormonsekretion bei depressiven Männern während des Wachzustandes, nicht jedoch während des Schlafes. Demnach könnte die Regulation der Wachstumshormonsekretion in Wach- und Schlafphasen unterschiedlich erfolgen. Zusammengefaßt würden somit durch die Gabe von CRH, wie in der vorgelegten Untersuchung durchgeführt, einige der Befunde, die man bei depressiven Patienten findet, nachgeahmt werden. Dies würde darauf hinweisen, daß einige nichtendokrine sowie endokrine Korrelate der Depression, die mit der vermehrten Aktivität der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse verbunden sind, nicht völlig unabhängig voneinander auftreten. Selbstverständlich ist dies nicht als eine monokausale Verknüpfungskette zu sehen. Es scheint jedoch so, daß die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zumindest von Bedeutung ist als Modulator für limbisch-hypothalamische Aktivität und Verhaltensmuster.

3.0 Zusammenfassung

3.1 Einleitung

Bei der biologisch orientierten Erforschung der psychiatrischen Krankheitsbilder konnten in den letzten drei Jahrzehnten wesentliche Fortschritte erzielt werden. Die Entwicklung der Psychopharmakologie erlaubte es, durch diese Medikamente hervorgerufene biologische Effekte sowohl beim Tier wie beim Menschen zu erfassen und hieraus Rückschlüsse auf Angriffsorte und beeinflusste Funktionen zu ziehen. Diese Untersuchungen wurden erst dadurch ermöglicht, daß die chemisch-analytische Methodik zunehmend verfeinert wurde. Hierdurch konnten in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten wie Urin, Plasma und Liquor biogene Amine sowie deren Abbauprodukte gemessen und in zentralnervösen Strukturen ablaufende Vorgänge erschlossen werden. Es zeigte sich bald, daß zunehmend mehr Neurotransmitter gefunden wurden, daß die ersten eher monokausalen Modelle erweitert werden mußten. Hinzu kamen Ergebnisse aus dem Bereich der Rezeptorforschung, aus denen sich Hinweise auf Veränderungen prä- wie postsynaptischer Rezeptoren bei Vorliegen und während des Verlaufs einer Erkrankung sowie zusätzlich bei Beeinflussung durch Psychopharmaka ergaben. Da die gleichen Transmitter und Rezeptoren, die als relevant für eine depressive Erkrankung und deren medikamentöse Behandlung erachtet

wurden, auch in der zentralen Regulation der Hormonsekretion von Bedeutung sind, ermöglichte die Messung peripherer Hormone Rückschlüsse auf diese zentralnervöse Regulation.

Zusätzliche Fortschritte ergaben sich durch die Entdeckung und Synthetisierung hypothalamischer Peptide. Daraus resultierten Funktionstests bei Normalpersonen und Erkrankten, woraus wiederum Rückschlüsse auf zentralnervös ablaufende physiologische wie pathophysiologische Regulationen ermöglicht wurden. Hierauf gründete die Hoffnung, "biologische Marker" zu ermitteln, die gegebenenfalls unabhängig von einer psychopathologischen Zuordnung ihrerseits Klassifikationen der Patienten in verschiedene Krankheitsgruppen oder in verschiedene Verlaufsstadien einer Erkrankung durchführen lassen.

Bei Patienten mit endogener Depression ist seit längerem ein Hypercortisolismus bekannt. Es zeigte sich, daß der aus der Inneren Medizin übernommene Dexamethason-Suppressions-Test erlaubt, eine Gruppe von Patienten herauszufinden, deren Cortisolkonzentration nicht durch Dexamethason in üblicher Weise supprimiert werden kann. Anfangs wurde dieser Test daraufhin untersucht, inwieweit er eine Hilfe bei der Unterscheidung der "endogenen" von der "nicht endogenen" Depression darstellte, inzwischen erscheint jedoch dieser

differentialdiagnostische Ansatz nicht mehr ausreichend gerechtfertigt. Der Test erwies sich jedoch geeignet als Verlaufsparemeter zur Überwachung einer depressiven Erkrankung. Die durch diese Befunde induzierten Untersuchungen der Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden-Achse ließen zunächst offen, an welchen Stellen möglicherweise eine Störung vorlag. Durch die erwähnte Entwicklung synthetischer Neuropeptide konnten jedoch entsprechende Funktionstests konzipiert werden, die eine Eingrenzung der Dysregulationen ermöglichte. Dabei ermöglichen diese Funktionstests nicht nur Untersuchungen zu bereits bekannten bzw. vermuteten neuroendokrlnologischen und endokrlnologischen Pathologika, sondern auch zu jenen, die inzwischen aus neurophysiologischen Forschungen ermittelt wurden. Insbesondere die Schlaforschung konnte bei Patienten mit Depression typische Befunde erheben, z. B. eine verkürzte REM-Latenz, die sich unter Antidepressiva oft verlängert und schließlich bei Patienten in Remission wieder Normalwerte annimmt.

Insgesamt ergaben sich somit aus der bisherigen psychiatrischen Forschung Hinweise auf mögliche "biologische Marker", wobei hierzu sowohl neuroendokrlnologische wie neurophysiologische Strategien angewandt werden können.

3.2 Untersuchungsziele

Die hier dargestellten Untersuchungen wurden mit folgenden Zielsetzungen durchgeführt:

1. Lassen sich durch einen Stimulationstest mit hCRH Unterschiede der ACTH- und Cortisol-Sekretion zwischen Normalpersonen und Patienten mit endogener Depression finden?
2. Lassen sich durch einen Stimulationstest mit TRH zwischen Normalpersonen und Patienten mit endogener Depression Unterschiede finden, und besteht ein Zusammenhang zwischen der Antwort auf TRH und der auf hCRH?
3. Ist eine Aufhebung der Dexamethason-Suppression bei Normalpersonen durch eine Stimulation mit hCRH zu erreichen?
4. Wie wirkt sich eine hCRH-Stimulation bei Patienten mit Depression unter Dexamethason-Suppression aus?
5. Können durch eine Stimulation mit hCRH bei Normalpersonen Veränderungen der nächtlichen Cortisol- und Wachstumshormonkonzentration sowie der Schlafstruktur hervorgerufen werden, und zeigen sich hierbei Ähnlichkeiten zu den Befunden bei Patienten mit Depression?

3.3 Durchführung und Ergebnisse der Studien

3.3.1 Studie I

Die intravenöse Applikation einer supraphysiologischen Dosis von 100 µg hCRH führte bei 11 Patienten mit endogener Depression nach RDC zu einem im Gegensatz zu 11 gesunden Vergleichspersonen deutlich verminderten ACTH-Anstieg. Der Anstieg der Plasmakonzentration des Cortisols war hingegen in beiden Gruppen annähernd gleich. Da die Plasmakonzentration von hCRH 15 Minuten nach der Injektion bei beiden Untersuchungsgruppen gleich war, konnten die Unterschiede der ACTH-Sekretion nicht auf eine unterschiedliche Verfügbarkeit des hCRH zurückgeführt werden. Auch bei Gegenüberstellung alters-entsprechender Untergruppen blieb die erniedrigte ACTH-Antwort bei Patienten mit endogener Depression erhalten. Der zeitliche Ablauf der ACTH- sowie der konsekutiven Cortisol-Antwort war denen aus der Literatur berichteten vergleichbar. Wie die Bestimmung der Cortisolplasmakonzentration vor und nach Durchführung des hCRH-Stimulationstestes zeigte, bestand bei den Patienten mit endogener Depression im Unterschied zu den Vergleichspersonen ein eindeutiger Hypercortisolismus. Insgesamt ist demnach die glukokortikoidabhängige negative Rückkoppelung der Nebennierenrindenfunktion über das Cortisol zur Hypophyse intakt. Die verminderte ACTH-Ausschüttung nach exogen zugefügtem

hCRH kann auch durch verminderte Empfindlichkeit gegenüber CRH entstanden sein, nachdem es wegen endogener CRH-Hypersekretion zur Rezeptor-Down-Regulation gekommen ist.

Trotz vermindelter ACTH-Freisetzung war bei Patienten mit Depression die Cortisol-Sekretion von der normaler Kontrollpersonen nicht unterscheidbar. Diese erhöhte Empfindlichkeit der adrenokortikalen Zellen gegenüber ACTH erklärt sich folgendermaßen:

Eine längerfristige Erhöhung der CRH-Sekretion im Bereich des Nucleus paraventricularis bewirkt eine zunächst erhöhte ACTH-Sekretion. Hierdurch werden in der Nebennierenrinde Gluko- und Mineralokortikoide vermehrt gebildet. Daneben kann die trophische Funktion des ACTH zu einer Hyperplasie der Nebennierenrinde führen, wie sie bei Patienten mit ACTH bedingtem Morbus Cushing vorliegt. Durch den länger dauernden Hypercortisolismus bei Untergruppen der Patienten mit endogener Depression wird dann im Bereich der Hypophyse die hCRH-induzierte ACTH-Sekretion verringert. Diese erniedrigte ACTH-Sekretion konnte jedoch auf Grund der Hyperplasie sowie einer möglicherweise erhöhten Empfindlichkeit der Nebennierenrindenzellen gleichwohl Cortisolausschüttungen wie bei Normalpersonen bewirken. Da somit die peripheren Regulationssysteme intakt erscheinen, ergibt sich ein Hinweis auf eine

suprahypophysäre Störung im zentralen Nervensystem als wesentlicher Befund dieser Untersuchungen zur Abklärung der Störungen der Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden-Achse.

3.3.2 Studie II

Die TRH-Stimulation bei den oben genannten beiden Kollektiven ergab für die Gruppe der Patienten eine signifikant erniedrigte TSH-Antwort. Dieser Befund ist in Übereinstimmung mit den in der Literatur berichteten Ergebnissen anderer Studien. Die Zusammenfassung der Ergebnisse dieser beiden Stimulationsverfahren - hCRH-Stimulation sowie TRH-Stimulation - ergab, daß in beiden Kollektiven eine positive Korrelation zwischen der ACTH-Antwort und der TSH-Antwort gefunden werden konnte. Die Korrelation wurde signifikant, wenn die beiden Gruppen zusammengeführt wurden. Diese Befunde blieben auch dann bestehen, wenn altersentsprechende Untergruppen gebildet wurden.

Die übereinstimmenden Befunde der beiden Stimulationsverfahren weisen darauf hin, daß diese beiden Regulationsysteme zumindest teilweise einer gemeinsamen Regelung unterliegen.

3.3.3 Studie III

Zur weiteren Abklärung der Auswirkungen einer möglicherweise erhöhten CRH-Sekretion auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse erhielten 6 gesunde Normalpersonen unter Suppression mit 1,5 mg Dexamethason einfach blind Placebo oder 100 ug hCRH, wobei sich ein nur geringgradiger Anstieg von ACTH und Cortisol gegenüber Placebo abzeichnete. Die Dexamethason-Suppression wurde nicht durchbrochen. Im Hinblick auf den bekannten Synergismus von Vasopressin und CRH erfolgte zunächst alleinige Gabe von Vasopressin. Hier fand sich gegenüber Placebo kein Unterschied der ACTH- und Cortisol-Konzentrationen. Die kombinierte Anwendung von Vasopressin und hCRH führte jedoch dazu, daß die Dexamethason-Suppression durchbrochen wurde und Cortisolkonzentrationen erreicht wurden, wie sie von Patienten mit endogener Depression her bekannt sind.

Übereinstimmende Anstiege fanden sich bei der ACTH-Sekretion. Somit bestätigte sich, daß ein synergistischer Effekt von Vasopressin und hCRH auf hypophysärer Ebene anzunehmen ist. Rückschlüsse von diesem Befund auf die Regulationsstörungen bei Patienten mit Depression sind jedoch nur eingeschränkt möglich, da je nach Applikationsort CRH unterschiedliche Wirkungen aufweist, wie sich aus Untersuchungen an Tieren ergab; entsprechend

sind zusätzlich speziesspezifische Unterschiede zu berücksichtigen. Darüberhinaus ist der Einfluß anderer Transmittersysteme zu beachten, was beispielsweise für Noradrenalin und Adrenalin nachgewiesen werden konnte, die die CRH-induzierte ACTH-Sekretion auf hypophysärer Ebene zu stimulieren vermögen. Auch könnten primäre Störungen der Glucocorticoidrezeptoren bei der Nicht-Suppression durch Dexamethason bei depressiven Patienten von Bedeutung sein. Wenngleich somit eine erhöhte hypothalamische CRH-Sekretion eine wesentliche Rolle in diesem Regulationssystem spielt, weisen die Ergebnisse dieser Untersuchung darauf hin, daß weitere Neurotransmitter wie beispielsweise Vasopressin zumindest mitbeteiligt sind.

3.3.4 Studie IV

Ausgehend von den oben dargestellten Befunden bei Normalpersonen erfolgte der gleiche kombinierte Test mit hCRH-Stimulation unter Dexamethason-Suppression bei Patienten mit endogener Depression in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung sowie im anschließenden freien Intervall nach klinischer Remission. Bei der mehrfachen Anwendung dieses kombinierten Funktionstests bei vier Patienten zeigte sich, daß unabhängig vom initialen DST-Status jeweils zu Beginn einer depressiven Phase durch hCRH ein massiver Anstieg der Cortisolsekretion herbeigeführt werden

konnte. Während sich im weiteren Verlauf der Erkrankung der DST zeitlich versetzt, jedoch parallel zur klinischen Besserung normalisierte, konnte im kombinierten Funktionstest weiterhin eine solche Aufhebung der Suppression erzielt werden, wie sie bei den Normalpersonen nur bei gleichzeitiger Applikation von Vasopressin vorgelegen hatte. Somit ergab sich in allen untersuchten Fällen, wobei ein Patient im Rahmen von zwei depressiven Phasen zwei Untersuchungsserien unterzogen werden konnte, daß die Normalisierung dieses kombinierten Funktionstestes der Normalisierung des Dexamethason-Suppressions-Testes mit einiger zeitlicher Verzögerung folgte. Bei einer Patientin hatte sich der DST nach 3 Wochen normalisiert, die klinische Remission lag nach 8 Wochen vor, die Normalisierung des kombinierten CRH-DST-Funktionstestes erforderte jedoch insgesamt den Zeitraum eines ganzen Jahres.

Der kombinierte CRH-DST-Funktionstest deckt somit möglicherweise selbst bei unauffälligem DST und klinischer Remission noch diskret vorliegende Dysregulationen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse auf. Hieraus könnten sich Hinweise ergeben auf den klinischen Verlauf, das Ansprechen der durchgeführten Therapie sowie für die Festlegung der Dauer einer nach klinischer Remission noch im Hinblick auf eine Rezidivprophylaxe fortzusetzenden Therapie.

3.3.5 Studie V

Eine gleichzeitige Untersuchung von Veränderungen endokrinologischer wie neurophysiologischer Parameter nach hCRH-Applikation erfolgte bei 11 Normalpersonen durch gleichzeitige Untersuchung der Cortisol- und Wachstumshormonkonzentration sowie der Schlafarchitektur nach viermaliger stündlicher Applikation von je 50 µg hCRH von 22.00 Uhr bis 1.00 Uhr morgens. Die wiederholte hCRH-Gabe führte zu einer deutlichen Erhöhung des Plasmacortisols, wobei sich in der zweiten Hälfte der Nacht eine gegenüber der Untersuchung mit Placebo deutlich verminderte Cortisol-Sekretion fand. Die Freisetzung von Wachstumshormon hingegen war nach hCRH-Gabe gegenüber Placebo deutlich vermindert. Die Analyse der Schlafparameter ergab, daß bei im wesentlichen unveränderter erster Nachthälfte in der zweiten Hälfte Schlafstadium I und II vermehrt waren, Stadium III und IV sowie REM-Schlafphase signifikant abnahmen. Diese Schlafveränderungen waren nicht von vermehrtem Erwachen, Bewegungen, Stadienwechsel oder Veränderungen der Schlafdauer begleitet. Damit konnte durch diese Applikation von hCRH eine Verminderung der Wachstumshormon-Sekretion hervorgerufen werden, wie sie auch in einigen anderen Untersuchungen bei depressiven Patienten nachgewiesen worden war. Die in der zweiten Nachthälfte auftretenden Veränderungen der Schlafarchitektur befanden sich gleichfalls in Übereinstimmung mit Untersuchungen an depressiven Patien-

ten. Entsprechend konnte auch im Tierversuch der Tiefschlaf bei Ratten durch direkte intrazerebroventrikuläre Injektion von CRF vermindert werden.

Wenngleich somit durch die Applikation von hCRH Veränderungen von Schlafarchitektur und Hormonsekretion bewirkt werden konnten, wie sie ähnlich auch bei Patienten mit Depression gefunden wurden, kann aus dieser Untersuchung jedoch noch nicht auf die kausale Verknüpfungskette der einzelnen Parameter zurückgeschlossen werden. Dem stehen die offensichtlich unterschiedlichen Regulationsmechanismen während Wach- und Schlafphasen entgegen, ferner die Vielzahl der beteiligten Systeme, sowie zusätzlich Speziesunterschiede. Zahlreiche der in gleiche Richtung weisenden Untersuchungen erfolgten an unterschiedlichen Versuchstierpopulationen und sind nur sehr bedingt auf den Menschen übertragbar.

3.4 Schlußbemerkung

Insgesamt konnte mit den hier dargestellten Untersuchungen gezeigt werden, daß die bei endogener Depression auffindbaren Dysregulationen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, von denen schon seit längerem der Hypercortisolismus sowie die Dexamethason-Nonsuppression bekannt sind, auf suprahypophysärer Ebene angesiedelt

sein können. Eine wesentliche Rolle kommt dabei einer erhöhten CRH-Sekretion zu, es sind jedoch weitere Neurotransmitter und Neuromodulatoren zu berücksichtigen. Gleichwohl konnten ausgehend von den angewandten Forschungsstrategien Hinweise auf Funktionstests gewonnen werden, die möglicherweise als "biologische Marker" oder zumindest Verlaufsparemeter zur Durchführung einer individualisierteren Therapie herangezogen werden können.

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon
AUC	Fläche unter der Konzentrationskurve (area under concentration curve)
cAMP	Zyklisches Adenosin-3',5'-monophosphat
CRH	Corticotropin freisetzendes Hormon (Corticotropin releasing hormone)
CRF	Corticotropin freisetzender Faktor (Corticotropin releasing factor)
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition)
DST	Dexamethason-Suppressions-Test
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
GH	Wachstumshormon (Growth hormone)
GHRF	Wachstumshormon freisetzender Faktor (Growth hormone releasing factor)
HAMD	Hamilton-Depressions-Skala
HCl	Formel für Salzsäure
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- Achse
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
hCRH	humanes Corticotropin freisetzendes Hormon (human corticotropin releasing hormone)
ICD-9	International Classification of Diseases, 9. Revision
i.v.	intravenös
LVP	Lysin-Vasopressin
NaCl	Abkürzung für Natrium chloratum
PRL	Prolaktin

p.o.	per os
RDC	Research Diagnostic Criteria
REM	Rapid eye movements
RIA	radioimmunoassay
SADS	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (standard error of the mean)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
TRH	Thyreotropin freisetzendes Hormon (thyreotropin releasing hormone)
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
XM	Mittelwert

Aldenhoff, J. B., Gruel, D. L., Rivier, J., Vale, W., Siggins, G. R. (1983): Corticotropin-releasing factor decreases postburst hyperpolarizations and excites hippocampal neurons. *Science* 221: 875 - 877

American Psychiatric Association (1980): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) (ed. 3). Washington, D.C.

Amsterdam, J. D., Winokur, A. Abelman, E., Lucki, I., Rickels, K. (1983): Cosyntropin (ACTH 1-24) stimulation test in depressed patients and healthy subjects. *Am J Psychiatry* 140: 907 - 909

Bäckström, T. (1982): Premenstrual tension syndrome. In: Progesterone and Progestins (Bardin, C. W., Milgrom, E., Mauvais-Jaux, P., eds). Raven Press, New York, pp 205-219

Brambilla, F., Smeraldi, E., Bellodi, L. et al (1980): Neuroendocrine correlates and monoaminergic hypothesis in primary affective disorder. In: Brambilla, F., Racagni, G., de Wied, D. (eds), *Progress in psychoneuroendocrinology*. Elsevier North Holland Biochemical Press, Amsterdam

Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R. (1973): Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 197: 77 - 79

Britton, D. R., Koob, G. F., Rivier, J., Vale, W. (1982): Intraventricular corticotropin-releasing factor enhances behavioral effects of novelty. *Life Sciences* 31: 363

Carroll, B. J. (1976) Limbic system-adrenal cortex regulation in depression and schizophrenia. *Psychosomatic Medicine* 38: 106

Charney, D. S., Menkes, D. B., Heninger, G. R. (1981): Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Archives of General Psychiatry* 38: 1160 - 1180

Copinschi, G., Beyloos, M., Bosson, D., Desir, D., Golstein, J., Robyn, C., Linkowski, P., Mendlewicz, J., Franckson, J. R. M. (1983): Immediate and delayed alterations of adrenocorticotropin and cortisol nyctothermal profiles after corticotropin-releasing factor in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 1287

Ehlers, C. L., Henriksen, S. J., Wang, M., Rivier, J., Vale, W., Bloom, F. E. (1983): Corticotropin-releasing factor produces increase in brain excitability and convulsive seizures in rats. *Brain Res* 278: 332

Ehlers, C. L., Reed, T. K., Henriksen, S. J. (1986): The effects of corticotropin releasing factor (CRF) and growth hormone releasing factor (GRF) on sleep and activity in rats. *Neuroendocrinol* 42. 467 - 474

Extein, I., Pottash A. L. C, Gold, M. S. (1981): Relationship of thyrotropin-releasing hormone and dexamethasone suppression test abnormalities in unipolar depression. *Psychiat Res* 4: 49 - 53

Extein, I. Pottash, A. L. C., Gold, M. S., Cowdry R. W. (1982): Using the protirelin test to distinguish mania from schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 39: 77 - 81

Gelato, M. C., Pescowitz, O. H., Cassarea, F., Loriaux, D. L., Merriam, G. R. (1983): Effects of a growth hormone releasing factor in man. *J Clin Endocrinal Metab* 64: 674

Gerken, A., Holsboer, F. (1985): Der Dexamethason-Suppressions-Test als Verlaufsparemeter bei der Therapie der Depression. *Klinische Wochenschrift* 63 (Suppl. IV) 166

Gerken, A., Holsboer, F. (1986): Cortisol and corticosterone response after syn-corticotropin in relationship to dexamethasone suppressibility of cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 11: 185 - 194

Giguere, V., Cote, J., Labrie, F. (1981): *Endocrinol*
109: 757 - 762

Gillin, J. C., Jacobs, L. S., Fram, D. H., Snyder, F. (1972):
Acute effect of a glucocorticoid on normal human sleep.
Nature 237: 398 - 399

Gillin, J. C., Jacobs, L. S., Snyder, F., Henkin, R. I. (1974):
Effects of ACTH on the sleep of normal subjects and
patients with Addison's disease. *Neuroendocrinol* 15: 21 - 31

Gold, M. S., Pottash, A. L. C., Ryan, N., Sweeny, D. R., Davies,
R. K., Martin, D. M (1980): TRH-induced TSH response in
unipolar, bipolar and secondary depressions: possible utility
in clinical assessment and differential diagnosis.
Psychoneuroendocrinol 5: 147 - 155

Gold, P. W., Chrousos, Y., Kellner, C., Post, R., Roy,
A., Augerinos, P., Schulte, H., Oldfield, E., Loriaux,
L. (1984): Psychiatric implications of basic and clinical
studies with corticotropin-releasing-factor. *Am J Psychiatry*
141: 619 - 627

Gregoire, F., Braumann, H., de Buck, R., Corvilain
(1977): Hormone release in depressed patients before
and after recovery. *Psychoendocrinology* 2: 303 - 312

Grossmann, A., Nieuwenhuysen-Krusman, A. C., Perry, L., Tomkin, S., Schally, A. V., Coy, D. H., Rees, L. H., Comaru Schally, A. M., Besser, G. M. (1982): New hypothalamic hormone, corticotropin releasing factor specifically stimulates the relax of adrenocorticotropic hormone and cortisol in man. *Lancet* i: 921 - 922

Gruen, P. H., Sachar, E. J., Altman, N., Sassin, J. (1975): Growth hormone reponses to hypoglycemia in postmenopausal depressed women. *Arch Gen Psychiatry* 32: 31

Halbreich, U., Zumoff, V., Kream, J., and Fukushima, D. K. (1982): The mean 1300 - 1600h plasma cortisol concentrations as a diagnostic test for hypercortisolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 54: 1262- 1264

Hamilton, M. (1967): Development of a Rating Scale for Primary Depressing Illness. *Brit J Soc Clin Psychol* 6: 278 - 296

Holsboer, F. (1983): Prediction of clinical course by dexamethasone suppression test (DST) response in depressed patients - Physiological and clinical construct validity of the DST. *Pharmacopsychiatry* 16: 186 - 191

Holsboer, F. (1985): Adrenocortical steroid secretion and 11- β -hydroxylase activity after pituitary-adrenocortical probes in depression. *Psychiatric Medicine* 3: 65 - 78

Holsboer, F., Doerr, H. G., Sippell, W. G. (1982a): Dexamethasone suppression of 11-deoxycorticosterone, corticosterone and cortisol in depressed female patients and normal controls. *Acta psychiatrica scandinavica* 66: 18 - 25

Holsboer, F., Liebl, R., Horschuster, E., (1982b): Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalization of test result compared with clinical improvement. *Journal of Affective Disorders* 4: 93 - 101

Holsboer, F., Doerr, H. G., Gerken, A., Müller, O. A., and Sippell, W. G. (1984a): Cortisol, 11-deoxycortisol and ACTH-concentrations after dexamethasone in depressed patients and healthy volunteers. *Psychiatry Research*, 11: 15 - 23

Holsboer, F., Gerken, A., Steiger, A., Fass, V. (1984b): The mean 14.00h - 17.00h plasma cortisol concentration and its relationship to the 1 mg dexamethasone suppression response in depressives and controls. *Acta psychiatria scandinavica* 69: 383 - 390

Holsboer, F., Müller, O. A., Doerr, H. G., Sippell, W. G., Stalla, G. K., Gerken, A., Steiger, A., Boll, E., Benkert, O. (1984c): ACTH and multiteroid responses to corticotropin-releasing factor in depressive illness: relationship to multiteroid responses after ACTH stimulation and dexamethasone suppression. Psychoneuroendocrinology 9: 147 - 160

Holsboer, F., Gerken, A., Stalla, G. K., Müller, O. A. (1985): ACTH, cortisol and corticosterone output after ovine corticotropin-releasing factor challenge during depression and after recovery. Biol Psychiatry 20: 276 - 286

Keller-Wood, M. E., Dallman, M. F. (1984): Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. Endocr Rev 5:1- 24

Kupfer, D. J. (1976): REM-Latency: a psychologic marker for primary depressive disease. Biol Psychiat 11: 159

Kupfer, D. J., Broudy, D., Coble, P. A., Spiker, D. G. (1980): EEG sleep and affective psychosis. Journal of Affective Disorders 2: 17 - 25

Laakmann, G. (1980): Neuroendocrinological findings in affective disorders. Adv Biol Psychiatry 5: 67

Labrie, F., Giguere, V., Proux, L., Lefevre, G.,
(1984): Interactions between CRF epinephrine vasopressin
and glucocorticoids in the control of ACTH secretion.

J. Steroid Biochem 20: 153 - 16

Lamberts, S. W. J., Verleun, T., Oosterom, R., De Jong,
F., Hackeng, W. H. L. (1984): Corticotropin-releasing
factor (ovine) and vasopressin exert a synergistic effect
on adrenocorticotropin release in man. J Clin Endocrinol
Metab 58: 298 - 303

Langer, G., Heinze, E. J., Reim, B., Matussek, N. (1976):
Reduced growth hormone response to amphetamine in
"endogenous" depressive patients. Arch Gen Psychiatry 33: 1471

Langer, G., Aschauer, H. Koinig, G., Resch, F. Schönbeck,
G. (1983): The THS response to TRH: a possible predictor
of outcome to antidepressant and neuroleptic treatment.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 7: 335 - 342

Langer, G., Resch, F., Aschauer, H., Keshavan, M. S.,
Koinig, G., Schönbeck, G., Dittrich, R (1984):
TSH-response patterns to TRH stimulation may indicate
therapeutic mechanisms of antidepressant and
neuroleptic drugs. Neuropsychobiol. 11: 213 - 218

- Linkowsky, P., Mundlewicz, J., Leclercq, Brasseur, M., Hubain, P., Goldstein, J., Copinschi, G., von Cauter, E. (1985): The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressives illness. J Clin Endocrinol Metab 61: 429 - 439
- Loosen, P. T., Prange, A. J. jr. (1982): Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients - A review. Amer J Psychiat 139: 405 - 416
- Lowy, M. T., Reder, A. T., Antel, J. P., Meltzer, H. Y (1984): Hypercortisolism and depression. Am J Psychiatry 141: 1365 - 1370
- Matussek, N. Ackenheil, M., Hippus, H., Müller, F., Schröder, H. T., Schültes, H., Wasilewski, B. (1980): Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. Psychiatry Research 2: 25 - 36
- Mendelson, W. B., Jacobs, L. S., Gillin, J. C., Wyatt, R. J. (1979): The regulation of insulin-induced and sleep-related human growth hormone secretion : a review. Psychoneuro-endocrinol 4: 341
- Meltzer, H. Y., Sachar, E. J., Frantz, A. G. (1974): Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients. Arch gen Psychiatry 31: 564 - 569

Mendlewicz, J., Linkowski, P., Brauman, H. (1977):

Growth hormone and prolactin response to levodopa in affective illness. Lancet 1: 652

Mendlewicz, J., Linkowsky, P., Kerkhofs, M., Desmedt,

D., Golstein, J., Copinschi, G., van Cauter, E. (1985):

Diurnal Hypersecretion of Growth Hormone in Depression.

J Clin Endocrin Metab Vol. 60, No. 3: 505 - 512

Mezey, E, Kiss, J. Z., Skirboll, L. R., Goldstein, M,

Axelrod, J. (1984): Increase of corticotropin-releasing

factor staining in rat paraventricular nucleus neurones by depletion of hypothalamic adrenaline. Nature 310: 140 - 141

Morley, J. E. (1983): Neuroendocrine control of thyrotropin

secretion Endocr Rev 2: 396 - 436

Müller, O. A. (1980): ACTH im Plasma. Bestimmungsmethoden

und klinische Bedeutung. Georg Thieme Verlag Stuttgart

Müller, O. A., Doerr, H. G., Hagen, B., Stalla, G. K.,

v. Werder, K. (1982): Corticotropin releasing factor

(CRF)-stimulation test in normal controls and patients

with disturbance of the hypothalamo-pituitary-adrenal

axis. Klinische Wochenschrift 60: 1485 - 1491

Nemeroff, C. B., Widerlöv, E., Bissette, G., Walleus, H. Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, C. D., Loosen, P. T., Vale, W. (1984): Evaluated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreaction in depressed patients Science 226: 1342 - 1343

Ono., N., Lumpkin, M. D., Samson, W. K., McDonald, J. K., McCann, S. M. (1984): Intrahypothalamic action of corticotropin-releasing factor (CRF) to inhibit growth hormone and LH release in the rat. Life Sci 35: 1117 - 1123

Parker, D. C., Rossmann, L. A, Siler, T. M. (1974): Inhibition of the sleep-related peak of human growth hormone release by somatostatin. J Clin Endocrinol Metab 38: 496

Pfohl, B., Sherman, B., Schlechte, J., Stone, R. (1985): Pituitary-adrenal axis rhythm disturbances in psychiatric depression. Arch Gen Psychiatry 42: 897

Plotsky, P. M., Bruhn, T. O., and Vale, W. (1984): Central modulation of immunoreactive corticotropin-releasing factor secretion by arginine vasopressin. Endocrinol 115: 1639 - 1641

Van Praag, H. M., Korf, J. (1971): Endogenous depression with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: biochemical classification?

Psychopharmacology 19: 148 - 152

Puig-Antich, J., Tabrizi, M. A., Davies, M., Goetz, R., Chambers, W. J., Halpern, F., Sachar, E. J. (1981):

Prepubertal endogenous major depressives hyposecrete growth hormone in response to insulin-induced hypoglycemia.

Biol Psychiatry 16: 801

Re, R. E., Kourides, I. A., Ridway, E. C., Weintraub, B. D., Maloof, F. (1976): The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin.

J Clin Endocrinol Metab 43: 338 - 346

Rechtschaffen, A., Kales, A. (1968): A manual for standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. In: Brain information Service. Brain Research Institute, Los Angeles, NIH Publication Nr. 204: 1

Rubin, R. T., Poland, R. E., Tower, B. B., Hart, P. A, Blodgett, A. L. N., Forster B. (1981): Hypothalamo-pituitary-gonadal function in primary endogenously depressed men: preliminary findings. In: Fuxe, K. et al (eds) Steroid hormone regulation of the brain. Pergamon Press, Oxford New York, pp 387 - 397

Schildkraut, J. J. (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. American Journal of Psychiatry 122: 509 - 522

Schürmeyer, T. H., Augerinos, P. C., Gold, P. W., Gallucci, W. T., Tomai, T. P., Cutler, G. B. Jr., Loriaux, D. L., Chrousos, G. P. (1984): Human corticotropin-releasing factor in man: Pharmacokinetic properties and dose-response of plasma adrenocorticotropin and cortisol secretion. J Clin Endocrinol Metab 59: 1103 - 1108

Shibahara, S., Morimoto, Y., Furutani, Y., Notake, M., Takahashi, H., Shimizu, S., Horikawa, S., Numa, S. (1983): Isolation and sequence analysis of the human corticotropin releasing factor precursor gene. EMBO J 2: 775 - 779

Spitzer, R. L., Endicott, J., Robins, E. (1978): Research Diagnostic Criteria: Rationale and Reliability. Archives of General Psychiatry 35: 773 - 782.

- Stalla, G. K., Hartwimmer, J., Werder, K. v., Müller, O. A., (1984): Ovine (o) and human (h) corticotropin releasing factor (CRF) in man: CRF-stimulation and CRF immunoreactivity. *Acta Endocrinol* 106: 289 - 297
- Sulser, F., Vetulani, J., Mobley, P. L. (1978:) Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem Pharmacol* 27: 257 - 261
- Valentino, R. J., Foote, S. L., Aston-Jones, G. (1983): Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res* 270: 363
- Vogel, G. W. (1975): A review of REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 32: 749 - 761
- Vogel, G. W., McAbee, R., Barker, K., Thurmond, A., (1977): Endogenous Depression Improvement and REM Pressure. *Arch Gen Psychiat* 34: 96 - 97
- Vogel, W., Klaiber, E. L., Broverman, D. M. (1978): Roles of the gonadal steroid hormones in psychiatric depression in men and women. *Prog Neuropsychopharmacol* 2: 487 - 503
- Wiedemann, K., Holsboer, F. (1986): Pharmacokinetics of dexamethasone in depressed patients during the dexamethasone suppression test (DST). *Acta endocrinologica* 111 (Suppl. 274): 176 - 177

Whitnall, M. H., Mezey, E., Gainer, H. (1985): Abstract
for Vth International Spring Symposium "Neural and
Endocrine Peptides and Receptors '85, Washington, May
28 - 31

World Health Organisation (1980): International
classification of diseases (ed. 9). Springer, New York

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die hilfsbereite
Betreuung der Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. rer.
nat. Dr. med. F. Holsboer.

Herrn Professor Dr. med. O. Benkert danke ich für die
Förderung der Arbeit und die Übernahme des 2. Gutachtens.

L E B E N S L A U F

Am 11. Oktober 1948 wurde ich, Ulrich v. Bardeleben, als Sohn des Richters Dr. Herbert v. Bardeleben und seiner Ehefrau Luise, geb. Baumann, in Frankenthal/Pfalz geboren.

Seit dem 2. September 1977 bin ich mit Elfriede v. Bardeleben, geb. Zosel, Diplom-Psychologin, verheiratet.

1955 - 1959	Grundschule Frankenthal
1959 - 1967	Staatliches Neusprachliches und Mathematisch-Naturwissenschaftliches Gymnasium Frankenthal
1967	Abitur
1967 - 1968	Grundwehrdienst
1968 - 1974	Studium der Medizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
1974	Medizinisches Staatsexamen
1972 - 1977	Studium der Psychologie an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
1977	Hauptdiplom in Psychologie
1977 - 1979	Wissenschaftlicher Assistent an der Abteilung für Neuropathologie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (Leiter: Prof. Dr. J. M. Schröder)
1979 - 1982	Wissenschaftlicher Assistent an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. H. C. Hopf)
Seit Januar 1983	Wissenschaftlicher Assistent an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. O. Benkert)

